

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

~~~~~

ANNÉE 1974

N° 137

THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE

( DIPLOME D'ÉTAT )

~~~~~

TITRE DE LA THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UNE
DIÉTÉTIQUE RATIONNELLE DU DIABÈTE

(RYTHME CIRCADIEEN DE LA TOLÉRANCE AU GLUCOSE
- INTÉRÊT DU PAIN COMPLET - INTÉRÊT DU SORBITOL)

par

Monsieur STACH Jean-Louis

né le 6 août 1944 à Buzet sur Tarn 31680

présentée et soutenue publiquement le 27 février 1974

~~~~~

Président : Monsieur le Professeur A. VALLA



# UNIVERSITÉ DE CAEN

---

## FACULTÉ DE MÉDECINE

---

ANNÉE 1974

N°

## THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

( DIPLOME D'ETAT )

---

TITRE DE LA THÈSE

### CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UNE DIÉTÉTIQUE RATIONNELLE DU DIABÈTE

( RYTHME CIRCADIEEN DE LA TOLÉRANCE AU GLUCOSE  
- INTÉRÊT DU PAIN COMPLET - INTÉRÊT DU SORBITOL )

par

**Monsieur STACH Jean-Louis**

né le 6 août 1944 à Buzet sur Tarn 31680

présentée et soutenue publiquement le 27 février 1974

Président : Monsieur le Professeur A. VALLA

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDICINE

THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDICINE



CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE  
DIETETIQUE RATIONNELLE DU DIABETE

A L'HYPERGLYCEMIE DE L'ADOLESCENT  
A L'ETUDE DU RÔLE DU SUCRE

PAR M. J. STACH

LE 15 JANVIER 1955 A 14 HEURES

PRESENTATION DE LA THESE

Le 15 Janvier 1955

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

|            |                                        |
|------------|----------------------------------------|
| MM. EVRARD | Clinique chirurgicale A                |
| FERNANDEZ  | Physique médicale                      |
| FOUCAULT   | Pathologie expérimentale               |
| GUIHARD    | Pédiatrie                              |
| LACROIX    | Clinique et pathologie chirurgicales B |
| LEMAIRE    | Physiologie                            |
| LEMENAGER  | Clinique médicale A                    |
| LEVY       | Clinique obstétricale                  |
| LHIRONDEL  | Clinique médicale infantile            |
| MORIN      | Séméiologie médicale                   |
| OLIVIER    | Clinique médicale B                    |
| PHELINE    | Anatomie                               |
| POULAIN    | Médecine opératoire                    |
| SAVINI     | Pharmacologie                          |
| VALLA      | Médecine générale et thérapeutique     |
| VILLEY     | Clinique médicale C                    |

PROFESSEURS SANS CHAIRE

|           |                           |
|-----------|---------------------------|
| MM. BRION | Psychiatrie               |
| FABRE     | Physiologie               |
| IZARD     | Histologie et Embryologie |
| MOREL     | Bactériologie, Virologie  |
| POILPRE   | Psychiatrie               |
| THERET    | Histologie et Embryologie |

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|              |                                                |
|--------------|------------------------------------------------|
| MM. BAZIN    | Thérapeutique, réanimation médicale            |
| BEUVE-MERY   | Médecine interne                               |
| BEZARD       | Chirurgie générale                             |
| DAVERNE      | Electro-radiologie                             |
| Mlle DENIZET | Radiologie                                     |
| DESCHAMPS    | Dermatologie                                   |
| DROSDOWSKY   | Biochimie médicale                             |
| GAUBERTI     | Médecine préventive et santé publique, Hygiène |
| GIGNOUX      | Chirurgie générale                             |
| LECHEVALIER  | Neurologie                                     |
| LEYMARIE     | Biochimie médicale                             |
| LOYAU        | Rhumatologie                                   |
| MANDARD      | Anatomie pathologique                          |
| MOULIN       | Pharmacologie                                  |
| QUESNEL      | Anesthésiologie                                |
| ROUSSELOT    | Anatomie pathologique                          |
| THOMAS       | Immunologie, Hématologie                       |
| VENEZIA      | Pédiatrie                                      |

ABBATUCCI

Radiologie (Maître de conférences associé).



A notre président de thèse :

Monsieur le Professeur Valla,  
Professeur de Médecine générale et thérapeutique qui nous  
a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous  
vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous faire.

A notre jury de thèse :

Monsieur le Professeur Fabre,  
Professeur de Physiologie, qui a bien voulu nous aider de  
ses conseils et accepter de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé Drosdowsky,  
Maître de conférence agrégé de Biochimie médicale. Nous  
vous remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de  
thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé Bazin,  
Maître de conférence agrégé de thérapeutique et réani-  
mation médicale. Nous vous remercions d'avoir accepté de participer  
à notre jury.

A Monsieur le Docteur G. Héraud,  
Notre maître, chef du Service de Cardiologie et Diabé-  
tologie de l'Hôpital de Lisieux. Vous nous avez guidé avec beaucoup  
de science et de gentillesse. Nous vous en sommes très reconnaissants.

Je remercie vivement tous mes amis du Laboratoire de  
Chimie de l'Hôpital de Lisieux, les infirmières du service de Car-  
diologie, les infirmières du service de Médecine, les élèves-infir-  
mières qui ont bien voulu se prêter aux expériences. Sans eux ce  
travail eût été impossible.



## INTRODUCTION

---

Les récents travaux de l'UGDP ont mis l'accent sur l'importance fondamentale de la diététique dans le traitement du diabète maturité. La sulfamidothérapie anti diabétique ne permet guère de minimiser la rigueur du régime.

Il en va de l'avenir lointain du patient.

Les quelques études réalisées sur des groupes de Diabétiques se soumettant à un régime très exactement suivi montrent que la diététique commande pour une part importante la durée de survie hors toute complication dégénérative.

Le but de notre travail a été d'étudier l'équilibre glycémique dans les premières heures de la journée.

Le premier repas du nycthémère est la plus diabétogène. La glycémie la plus élevée du nycthémère est celle qui suit le petit déjeuner.

Nous avons fait l'essai de deux méthodes susceptibles d'amortir ce phénomène :

- Le remplacement du pain blanc par du pain complet.
- L'emploi du sorbitol.



## CHAPITRE 1

---

### PRINCIPES GENERAUX DE LA DIETETIQUE

---

#### DU DIABETE SUCRE

---

Le but de ce chapitre est de rappeler quelques uns des principes classiques qui gouvernent la diététique du Diabète.

Nous aurons essentiellement en vue le diabète de la maturité non insulino dépendant, ou diabète de type 1 de Dérot. Il s'agit d'un diabète souvent associé à une obésité actuelle (Diabète gras) ou ancienne (Diabète métaphéorique).

#### 1) La réduction des hydrates de Carbone

##### 1° Rations glucidiques du diabétique

C'est Bouchardat qui en 1850 mit en évidence l'amélioration des symptômes du Diabète sous l'effet d'un régime restreint en glucides.

Le régime de Bouchardat autorisait sans limitation lipides et protides, réduisait la ration glucidique. Cette réduction était toutefois modérée et l'accent était mis sur la nécessité de donner le maximum possible de glucides compatibles avec l'absence de glycosurie. Ces recommandations sont encore applicables aujourd'hui. Le régime de Bouchardat connut un succès partiel. On sait aujourd'hui que s'il est utile dans le diabète de la maturité, il est incapable de corriger le diabète insulino privé du sujet jeune. Et ces diabétiques devaient, pour être préservés des poussées de cétose, subir de temps à autre des "cures" hyperglucidiques dont le protocole fut mis au point par Von Noorden.

A l'heure actuelle, les diabétologues sont unanimes pour admettre les règles suivantes dans la diététique du diabète :

1) La ration calorique doit être celle des sujets sains de mêmes caractéristiques chez les Diabétiques non obèses. Elle sera réduite chez les Diabétiques obèses.

2) La répartition des trois grandes classes alimentaires doit être :

|                        |                        |     |     |
|------------------------|------------------------|-----|-----|
| - glucides : 40 %      | de la ration calorique |     |     |
| - lipides : 30 à 40 %  | " "                    | " " | " " |
| - protides : 20 à 30 % | " "                    | " " | " " |



3) On doit veiller en outre à ce que :

- La ration azotée ne soit pas inférieure à un gramme par kilogramme de poids.
- La ration glucidique se situe entre 150 et 200 grammes.

## 2° Les différentes méthodes de réalisation du régime.

Dans le diabète de type 1, la ration quotidienne est habituellement répartie en 3 repas :

- Le premier repas apporte  $1/5$  de la ration
- Le second repas apporte  $2/5$  de la ration
- Le troisième repas apporte  $2/5$  de la ration.

En partant des données précédentes, plusieurs modalités d'application du régime ont été proposées :

a) Le régime strictement contrôlé (Jersild). Dans cette méthode les aliments sont répartis en sept catégories. Dans chaque catégorie est calculée une "ration" exprimée en poids, qui correspond à une quantité donnée de glucides et de calories. Ce tableau figure en annexe I. Ce tableau est remis au malade en même temps qu'une fiche indiquant le nombre de calories autorisées. Dix fiches sont prévues. Ci-contre figure en exemple la fiche correspondant à 1600 calories. Le malade compose alors ses repas comme il l'entend, en s'astreignant à peser tous les aliments qu'il choisit.

b) Méthode de Dérot (25). Le professeur Dérot applique dans le service de Diabétologie de l'Hotel Dieu une méthode de "rations" dérivée de la précédente, mais simplifiée. Les aliments sont répartis en quatre catégories. Pour classer les aliments dans ces catégories il est tenu compte non seulement de la composition clinique de ceux-ci mais encore des variations individuelles pouvant intervenir dans leur absorption. Le tableau (annexe 2) indique la répartition des aliments dans les différents groupes. Ce tableau est remis au diabétique, et on y joint une ordonnance personnelle. Sur celle-ci est précisée pour chaque malade :

- une limitation des laitages entre cent et deux cent cinquante grammes selon les cas.
- le nombre de rations des aliments de la catégorie III (et éventuellement IV) qu'il pourra prendre.
- l'interdiction des boissons sucrées, et la limitation éventuelle des boissons alcoolisées.

Les aliments de la catégorie II sont librement permis en général et les patients en font spontanément une consommation journalière qui correspond à une quantité de glucides comprise entre soixante et quatre vingt grammes dont on tiendra compte.



c) Régime adopté dans le service de Diabétologie de l'Hôpital de Lisieux.

La méthode des rations de Jersild et Dérot permet un bon contrôle du Diabète. On peut arriver en la suivant scrupuleusement à un équilibre tout-à-fait satisfaisant. Et cela est possible en milieu hospitalier. Toutefois l'expérience montre qu'il est illusoire de croire qu'elle est utilisable hors de ce cadre. Rares sont les patients qui, en Normandie et plus particulièrement en milieu rural pèsent la majeure partie des aliments qu'ils absorbent.

Il a paru préférable d'adopter un régime très souple où quelques aliments seulement font l'objet d'un rationnement et sont pesés.

Les indications diététiques adoptées dans le Service de Diabétologie figurent sur le tableau en annexe 3

d) Les aliments dits "de régime". La plupart des auteurs insistent sur le danger de ces produits. Tout d'abord parce qu'étant "de régime", les malades croient qu'ils peuvent les consommer librement. Ce qui est absolument faux puisque le législateur a prévu seulement que ces aliments aient une teneur en glucides réduite à cinquante pour cent de celle que contiennent les aliments courants de même nature. Ils n'ont donc pas une teneur glucidique nulle et leur consommation doit être soumise aux mêmes règles que les aliments ordinaires. Par ailleurs, le Professeur Gounelle a étudié systématiquement les produits proposés dans le commerce sous l'étiquette de "Produits de régime" et n'en trouve qu'un petit nombre (16) qui satisfont aux exigences de la loi. (38)

## II) La réduction de l'obésité

Le diabète de type 1 est souvent associé à une obésité. On peut souvent faire disparaître les symptômes du Diabète en supprimant l'obésité du sujet. Il est apparu aussi qu'il est très difficile d'équilibrer un Diabète si l'on n'a pas auparavant réduit l'obésité du patient. Lorsque le Diabétique prend en outre des antidiabétiques oraux, la non observation de cette règle peut conduire à des fautes thérapeutiques.

## III) Réduction de la dyslipémie

La fréquence et la gravité de l'athérome chez le Diabétique ont fait prêter une particulière attention aux dyslipémies contemporaines du Diabète.



On doit dans ce domaine distinguer plusieurs faits :

1°) Les travaux de Bagdade et Coll (9) ont montré que la lipoprotéine lipase est un Enzyme sensible à la carence en Insuline.

C'est en tout cas à la mobilisation des graisses de réserve et à une déplétion simultanée en lipoprotéine lipase que l'on attribue présentement la grande hyperlipémie contemporaine de certaines poussées d'acidocétose.

On sait que dans le coma Diabétique le sérum peut devenir trouble, lactéscent et la lipémie dépasser quinze grammes, trente grammes pour atteindre parfois des valeurs extrêmes jusqu'à cent dix grammes. Ce trouble disparaît très rapidement avec l'insulinothérapie. Nous pouvons à titre d'exemple citer ici l'observation d'un état de précoma Diabétique observé dans le service de Diabétologie de l'Hôpital de Lisieux.

Mademoiselle D. Pi... 23 ans est hospitalisée le 23 Novembre 1972 pour amaigrissement, lassitude extrême, polyurie. Elle revient d'un voyage en Côte d'Ivoire. Elle souffre de l'hypocoudre droit, l'examen permet de déceler un gros foie douloureux débordant de trois travers de doigt le rebord castral. Sa température est à 38°.

Les examens de laboratoire pratiqués montrent :

glycosurie +++, acétonurie +++  
glycémie 2,30 grammes, Albuminurie +  
réserve alcaline : 14 mEq  
potassium : 2,3 mEq (avec signes électrocardiographiques d'hyokaliémie)

Le sérum a l'aspect du lait. Les triglycérides sont à 54 grammes par litre.

Le diabète acidocétosique ne fait pas de doute, et le traitement insulinique est entrepris.

En quelques cinq jours l'état général se rétablit, les lipides reviennent à des chiffres normaux et, le foie retrouve son volume habituel.

Dans cette observation nous avons été particulièrement intéressé par la constatation d'un gros foie douloureux qui a disparu avec la correction de l'hyperlipémie. Tout suggère qu'il s'est agi d'une stéatose aiguë du foie.

2°) En dehors de la carence aiguë ou subaiguë en Insuline, une dyslipémie est couramment observée au cours du Diabète. Fait intéressant, cette dyslipémie appartient à des types biologiques variables. On doit à J. Lubetzki une appréciation (Congrès de Bordeaux 1973) de la



fréquence des différents types de dyslipémie rencontrés dans le Diabète :

|         | DIABETE | HYPOTHYROIDIE |
|---------|---------|---------------|
| TYPE II | 25      | 10            |
| TYPE IV | 31      | 1             |
| MIXTE   | 39      | 9             |

Ce tableau montre que la "formule" de la dyslipémie du diabète est variable, exactement comme, la "formule" de la dyslipémie du myxédème.

3°) Notion de dyslipémie "diabétodépendante" et diabéto-résistante". Les travaux du Professeur Mirouze (congrès de Bordeaux 1973) permettent de distinguer les désordres lipidiques qui disparaissent à l'occasion d'un traitement correct du Diabète et les dyslipémies qui résistent à ce traitement. Beaucoup de Diabétiques non acidocétosiques mais dont le diabète réclame de l'Insuline ont une dyslipémie (Type II, IV ou mixte) que l'on verra s'évanouir après quelques jours d'Insulino Thérapie.

L'effet du traitement apparaît en quelques jours. Il y a également des cas de Diabète avec dyslipémie qui seront améliorés à la fois quant au trouble de la glycorégulation et quant à la dyslipémie (trois types) par le régime seul ou par régime plus mono ou bithérapie orale.

Un diabétique avec dyslipémie dont le trouble lipémie dont le trouble lipidique résiste au traitement correct du Diabète permet de définir la "dyslipémie diabéto résistante" de Mirouze.

Fait capital : ce sont ces dyslipémies non dépendantes du Diabète, non influençables par le traitement du Diabète qui sont et de loin, les plus athérogènes. Lorsque l'on rencontre une telle variété de dyslipémie il convient sûrement de la typer à la faveur de plusieurs dosages simultanée du cholestérol, des lipides totaux, des triglycérides.



L'électrophorèse différentielle des lipoprotéines du sang selon la technique de Lees, venant compléter l'impression recueillie par les dosages habituels. Le typage permet alors de conseiller un régime complémentaire du régime diabétique. C'est ainsi que la découverte d'un type II (Hypercholestérolémie prédominante à sérum clair) conduira à se montrer large quant à la ration hydrocarbonée quitte à élever la dose d'Insuline avec une restriction des corps gras d'origine animale et un apport généreux en huiles riches en a. gras polyinsaturée (maïs, tournesol) et tout autre substance grasse riche en a. linoléique. Bien entendu ce régime peut le cas échéant être complété par une médication normolépéicante (clofibrate ou dérivés de l'a. nicotinique, ces derniers étant d'ailleurs préconisés chez le Diabétique pour réduire la propension à la cétose.

Quelques cas rares de Diabète avec dyslipémie : Diabètes ne réclamant aucunement l'insulinothérapie au régime et au traitement oral et cependant sont spectaculairement influencés par l'Insuline.

#### IV) Portée du régime

Il est licite de s'interroger quant à la portée pratique du régime dans le diabète sucré.

On sait en effet qu'une partie de l'école française de diabétologie (H. Lestrade, Mallet) a opté pour le régime libre. On doit cependant distinguer :

- Le Diabète juvénile Insulino dépendant pour lequel un régime à moitié libre peut être opportun.

- Le Diabète de la maturité, de loin le plus fréquent, souvent modéré, surtout préoccupant par ses complications dégénératives à long terme.

Notre travail concerne essentiellement ce type de Diabète.

L'importance du régime dans cette maladie apparaît fondamentale surtout quand on considère l'échec fréquent des thérapeutiques orales (Travaux de l'UGDP).

Un régime exactement suivi permet-il d'avoir une influence heureuse sur le devenir du Diabétique ?

Peu de travaux ont été consacrés au devenir du Diabétique suivant scrupuleusement son régime, de façon à rester sans glycosurie, par le seul moyen d'une diététique assidue.

Il faut cependant citer ici les travaux de Krall (Clinic oslin -Boston- Exposé lors du congrès International de nutrition



Prague 1969) Cet auteur a consacré une étude originale au Diabète des pilotes de ligne. Un pilote qui a un diabète est exclu dès l'instant qu'il prend des drogues hypoglycémiantes en raison du danger d'hypoglycémie. Un pilote est également exclu si le Diabète dont il est porteur donne lieu à une glycosurie notable. Par contre un pilote atteint de Diabète, traité par le seul régime et n'ayant jamais de glycosurie appréciable est maintenu en fonction. Le cas n'est pas exceptionnel pour deux raisons :

1°) Le pilote sait que toute infraction a son régime peut lui faire perdre une situation matérielle enviable.

2°) Les compagnies aériennes ne s'opposent pas au maintien en fonction d'un pilote diabétique maintenu aglycosurique par le seul régime. Cette attitude est motivée par le prix de la formation professionnelle, qui constitue un investissement considérable (estimé à deux cent cinquante mille dollars en 1959). De la sorte Krall a réuni un matériel d'étude privilégié : celui d'un groupe d'hommes diabétiques, susceptibles d'être maintenus aglycosuriques par un régime suivi scrupuleusement.

Le Diabète est apparu dans ces conditions susceptible d'évoluer sans complications et même de connaître à la longue une évidente amélioration.



## CHAPITRE II

## VARIATIONS NYCTHEMERALES DE LA TOLERANCE GLUCIDIQUE

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'un rythme circadien de la tolérance au glucose : le premier repas de la journée étant chez le diabétique (au moins le diabétique de la maturité, non insulino dépendant) le plus diabétogène de la journée. Si ce résultat est assuré, il est évident qu'il aura des répercussions sur le diagnostic, le traitement et la surveillance de celui-ci.

- ELIE AZERAD (7) rapporte aux journées européennes de diététique à Madrid (1957) qu'il a souvent observé que la glycémie qui suit le petit déjeuner est la plus élevée du nycthémère, et qu'elle s'accompagne à ce moment d'une glycosurie majeure. Ceci aussi bien chez les diabétiques insulino dépendants que chez les diabétiques non insulino dépendants (diabète de la maturité), qu'ils soient traités par le régime seul ou par le régime associé aux sulfamides hypoglycémiantes. Il remarque que cet effet est d'autant plus paradoxal que le petit déjeuner apporte une quantité de glucides inférieure à celle qu'apportent les autres repas. Ces résultats d'E. AZERAD montrent que le traitement médicamenteux n'est pas responsable des glycémies moindres lors des repas postérieurs au petit déjeuner, puisque dans sa série le phénomène apparaît aussi bien chez les malades ne recevant pas de drogues que chez ceux qui en reçoivent.

- Le travail du Professeur Jacques MIROUZE et COLLARD (74) au C. H. U. de Montpellier (1972) confirme ces vues. Ces auteurs étudient un lot de dix malades diabétiques dont quatre sont équilibrés par le régime seul, cinq par régime associé aux antidiabétiques oraux (Sulfamides ou Sulfamides + Diméthyl biguamide), et dont un seulement reçoit de l'insuline. Ces malades ont tous un régime identique, fixe pendant toute la durée des épreuves, et composé quotidiennement de 170 grammes de glucides, 90 grammes de protides, 70 grammes de lipides. Les rations sont prises en trois repas principaux (8 heures - 15 heures - 21 heures). Les glucides sont répartis de la façon suivante :



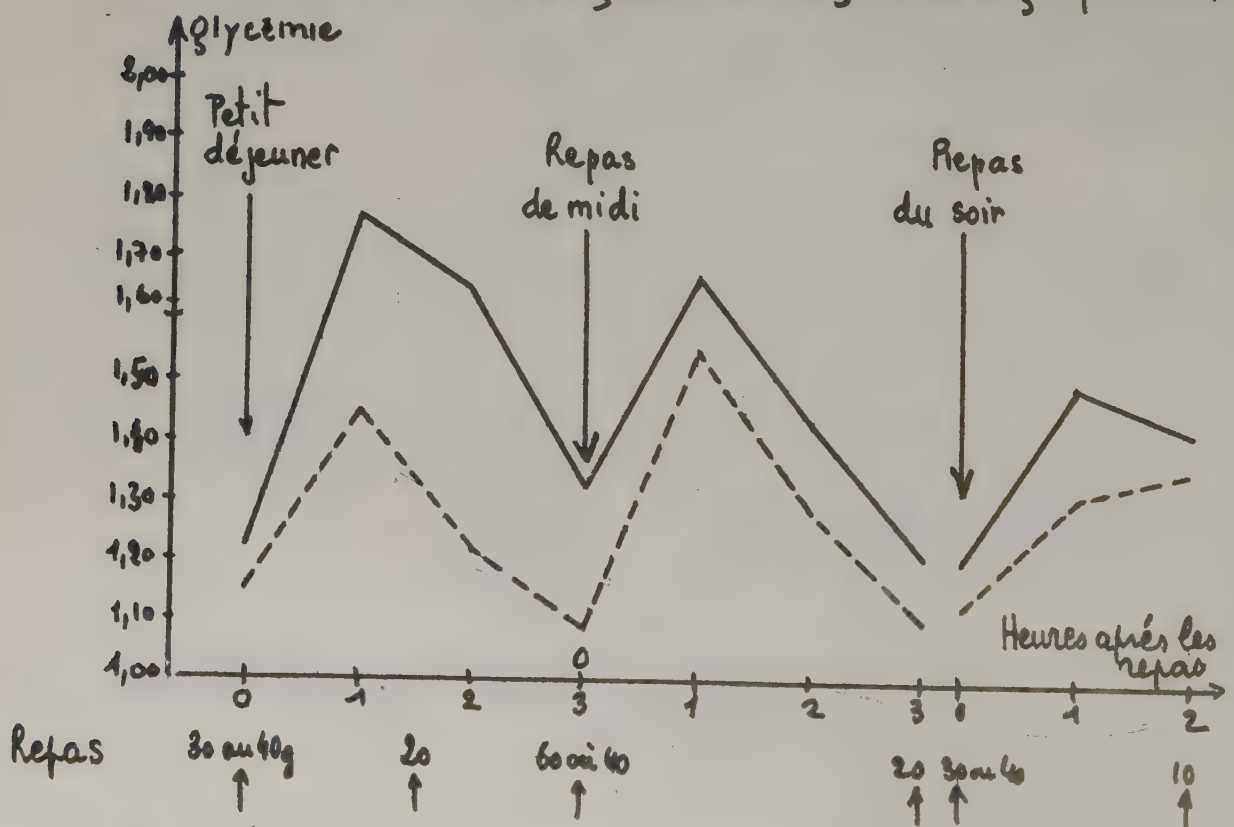


# Résultats de MIROUZE et COLLARD (74)

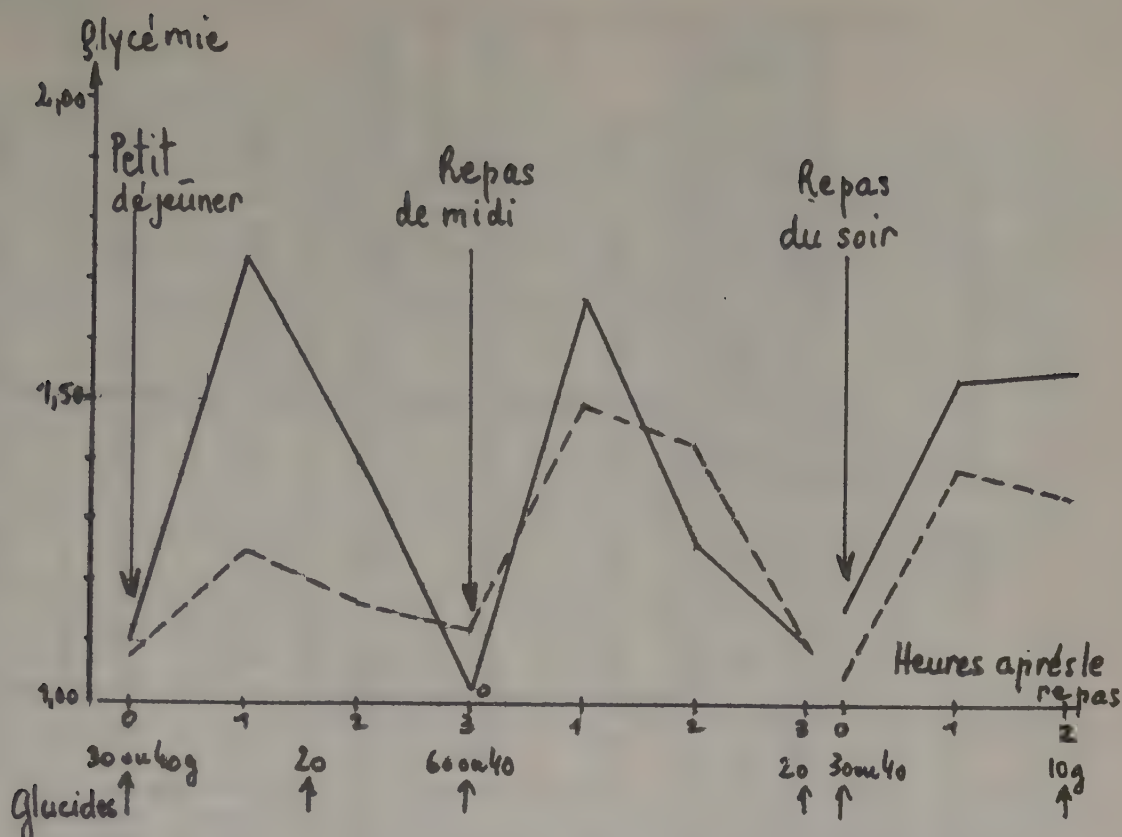
## I) Ascension glycémique postprandiale maximum (mg/100ml)

|                      | Matin             |                       | Soir              |                     |
|----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|
|                      | Sans              | Avec                  | Sans              | Avec                |
|                      | Diméthylbiguanide |                       | Diméthylbiguanide |                     |
| Régime seul          | 64 ± 4<br>(5)     | 35 ± 9 (+++)<br>(9)   | 39 ± 7<br>(5)     | 28 ± 9<br>(9)       |
| Régime et sulfamides | 66 ± 4<br>(11)    | 31 ± 8 (+++)<br>(5)   | 58 ± 7<br>(10)    | 28 ± 4 (+)<br>(4)   |
| Régime et insuline   | 73 ± 3<br>(3)     | 39 ± 7 (++++)<br>(4)  | 42 ± 5<br>(3)     | 21 ± 5<br>(4)       |
| TOTAL                | 67 ± 2<br>(19)    | 35 ± 3 (++++)<br>(18) | 48 ± 5<br>(18)    | 27 ± 3 (++)<br>(17) |

+, ++, +++, ++++ désignent le degré de signification

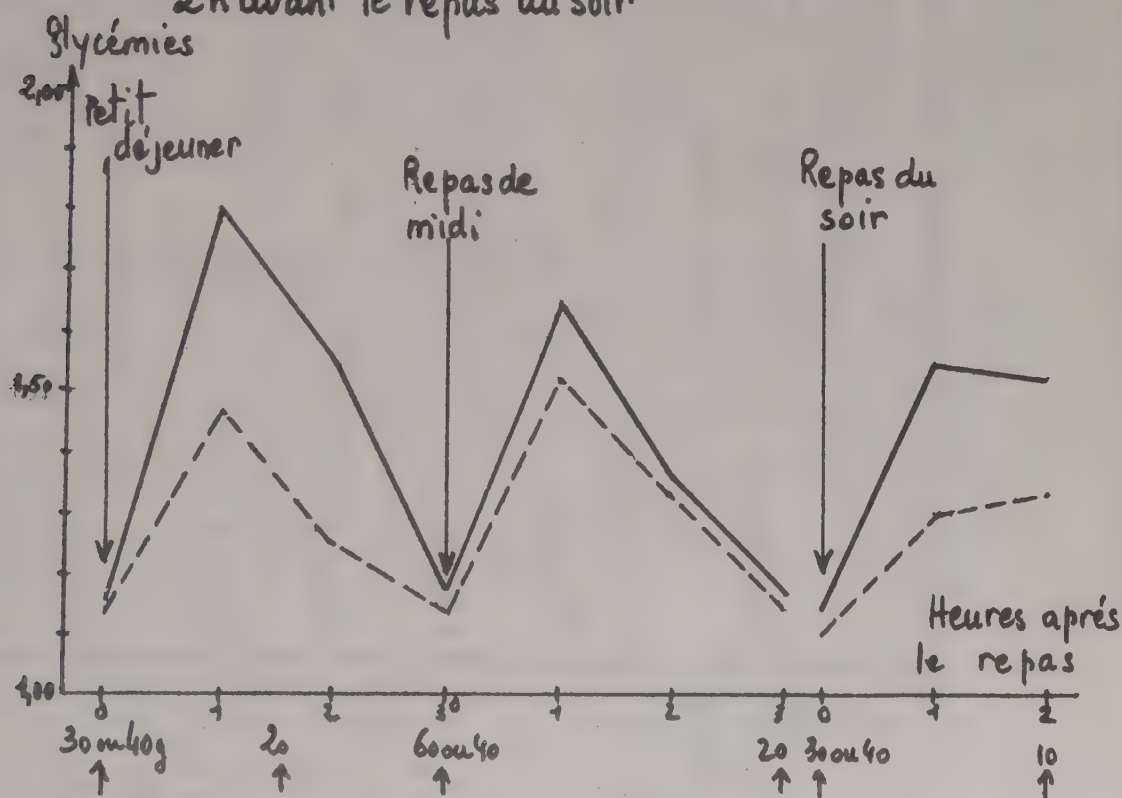


— 5 profils journaliers sous régime seul  
 --- 9 profils journaliers sous régime et 2 prises de 1g de DMB 2h avant le petit déjeuner et 2h avant le repas de midi



—— 11 profils journaliers sous régime et Sulfamides

----- 5 profils journaliers sous régime + Sulfamides  
+ 1g de DMB 2h avant le petit déjeuner et  
2h avant le repas du soir



—— 19 profils journaliers sous régime seul

----- 18 profils chez les mêmes diabétiques traités par 1g  
de DMB 2h avant le petit déjeuner et 2h avant le  
repas du soir

Tableau 1: Variations de la glycémie au cours de la journée chez les diabétiques

| Groupe         | Nombre de<br>sujets<br>Nombre de<br>courbes | Traitement     | Répartition des<br>hydrates de C.<br>total: 170 g | Glycémies moyennes (mg%) |                   |                    |                    |                  |                  |                  |                       |                  |                  |                  |  |
|----------------|---------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|--|
|                |                                             |                |                                                   | 8h<br>à jeûn             | 9h30<br>1h<br>pp1 | 10h30<br>2h<br>pp1 | 11h30<br>3h<br>pp1 | 13h<br>1h<br>pp2 | 14h<br>2h<br>pp2 | 15h<br>3h<br>pp2 | 17h<br>avant<br>diner | 19h<br>1h<br>pp? | 20h<br>2h<br>pp3 | 21h<br>2h<br>pp3 |  |
| A              | 13/19                                       | Régime         | 40-20-40-20<br>40-10                              | 115                      | 164               | 156                | 133                | 141              | 125              | 115              | 111                   | 130              | 132              |                  |  |
| B              | 8/15                                        | Régime         | 30-20-60-20<br>30-10                              | 99                       | 144               | 124                | 107                | 139              | 120              | 105              | 103                   | 129              | 133              | 126              |  |
| C <sub>1</sub> | 6/10                                        | Régime+SH      | 40-20-40-20<br>40-10                              | 108                      | 177               | 189                | 162                | 155              | 125              | 107              | 108                   | 162              | 165              | 155              |  |
| C <sub>2</sub> | 5/6                                         | Régime+DMB     | 40-20-40-20<br>40-10                              | 103                      | 138               | 114                | 113                | 142              | 117              | 111              | 114                   | 138              | 134              |                  |  |
| D <sub>1</sub> | 4/12                                        | Régime+SH      | 30-20-60-20<br>30-10                              | 119                      | 171               | 129                | 96                 | 140              | 116              | 104              | 105                   | 130              | 140              |                  |  |
| D <sub>2</sub> | 3/8                                         | Régime<br>+DMB | 30-20-60-20<br>30-10                              | 119                      | 150               | 128                | 113                | 162              | 147              | 115              | 116                   | 137              | 143              |                  |  |

SH = Dérivés de la sullonylurée (Tolbutamid . Chlorpropamid) DMB = Diméthylbiguanide (Metformin)  
 pp1 : glycémies post prandiales après le petit déjeuner. pp2 : après le déjeuner. pp3 : après le dîner.

|          |                              |      |      |                   |      |                   |      |
|----------|------------------------------|------|------|-------------------|------|-------------------|------|
|          | Traitement                   | 8 h  | Coll | 11h $\frac{1}{2}$ | Coll | 17h $\frac{1}{2}$ | Coll |
| Groupe A | Régime seul                  | 40 g | 20 g | 40 g              | 20 g | 40 g              | 20 g |
| Groupe C | Régime + anti:<br>diabétique | "    | "    | "                 | "    | "                 | "    |
| Groupe B | Régime seul                  | 30 g | 20 g | 60 g              | 20 g | 30 g              | 10 g |
| Groupe D | Régime + anti:<br>diabétique | "    | "    | "                 | "    | "                 | "    |

Ils dosent les glycémies (méthode au ferricyanure) à jeûn et une, deux et trois heures après les principaux repas. Ils évaluent les paramètres suivants : augmentation absolue de la glycémie (AA), augmentation relative en pourcentage (PA), delta glycémique (BZ). Leurs résultats figurent sur les tables ci-contre et sont très nets : dans tous les cas les glycémies qui suivent le premier repas sont les plus fortes de la journée, sauf chez les diabétiques prenant du diméthyl biguamide (DMB) qui estompe cet effet (groupe C2) ou même l'inverse (groupe D2) nous retrouvons les résultats de Mirouze. Berger note qu'il a même observé chez quelques malades une décroissance coutume de la glycémie à partir de la valeur maximale atteinte après le petit déjeuner, malgré l'absorption ultérieure de glucides dans les autres repas. Les résultats rapportés sont statistiquement significatifs, quel que soit le paramètre étudié (AA, PA ou B2).

- M. JERSILD (52) à Copenhague trouve encore des résultats concordants avec les précédents, qu'il expose aux journées de diabétologie de l'Hôtel Dieu (1968). Il étudie cette fois non seulement le diabète de la maturité mais aussi le diabète juvénile insulino dépendant. Il tente d'établir les critères d'une bonne équilibration du diabète en pratiquant sept dosages de glycémie dans le sang capillaire (Méthode de Hagedorn Hensen). Il constate alors que l'augmentation de la glycémie est toujours plus élevée après le premier repas qu'après les suivants. (voir tableau V ci-contre). Ceci malgré que ce premier repas apporte moins de glucides que les autres (20 % de la ration quotidienne).

Cherchant alors quelle est la cause de ce phénomène il ne trouve aucune corrélation avec le contenu glucidique du petit déjeuner, ni avec l'âge des malades, ni la durée de la maladie. Par

## Résultats de M. Jersild (52)

Tableau II. Glycémie post prandiale chez 16 patients et contenu moyen des glucides dans les repas

|                            | Heures | Augmentation moyenne de la glycémie (mg %) | Moyennes des glucides des repas (g) |
|----------------------------|--------|--------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1h après le petit déjeuner | 9h     | <u>108</u>                                 | 37                                  |
| 1h après le déjeuner       | 12h30  | <u>31</u>                                  | 59                                  |
| 1h après le thé            | 16h    | 30                                         | 23                                  |
| 1h après le dîner          | 18h30  | 70                                         | 58                                  |
| 1h après le goûter du soir | 22h    | 28                                         | 13                                  |

contre le phénomène est en relation avec l'âge où la maladie a débuté : il est maximum si elle a débuté avant 40 ans. Si le diabète est de type juvénile, l'intolérance aux glucides du premier repas est très prononcée. Jersild remarque aussi que les glycémies suivant le premier repas sont très élevées malgré la présence d'une importante quantité d'insuline libre plasmatique. Il y a donc le matin une forte résistance à l'insuline.

- RIGAS (89) du Royal Victoria Hospital de Belfast (Irlande) entreprend une étude un peu analogue à celle du Professeur Mirouze, dont les résultats ne sont pas tout à fait similaires, mais qui font apparaître des données intéressantes. Son étude porte sur 30 sujets répartis en 6 groupes composés ainsi :

- 3 sujets normaux (non diabétiques) d'âge moyen 55 ans.
- 6 obèses en cure de jeûne d'âge moyen 51 ans.
- 6 diabétiques contrôlés par régime seul, d'âge moyen 63 ans, et dont la maladie évolue depuis 3 ans.
- 5 diabétiques contrôlés par régime + Tolbutamide d'âge moyen 69 ans, dont la maladie évolue depuis 5 ans.
- 5 diabétiques contrôlés par régime + Chlorpropamide d'âge moyen 67 ans, dont la maladie évolue depuis 6 ans.
- 5 diabétiques contrôlés par régime + Metformin d'âge moyen 58 ans, dont la maladie évolue depuis 4 ans.

Ces diabétiques sont équilibrés selon les critères habituels. Ils sont hospitalisés et ont une activité très minime entre les repas. Les obèses restent au jeûne. Tous les autres reçoivent trois repas isocaloriques par jour pendant une semaine, comportant 153 grammes de glucides répartis en 49 grammes au petit déjeuner, 57 grammes au déjeuner, 49 grammes au "tea". Rien d'autre n'est permis entre ces repas, hormis l'eau. On prélève avant et deux heures après chaque repas des échantillons de sang veineux sur lesquels sont dosés : glucose, a.gras libres, insuline (par méthode radionucléaire). Les résultats figurent sur les tables ci-contre. On remarque que si chez les sujets normaux et les diabétiques traités au metformin (diméthylbiguanide) les glycémies sont identiques après le premier et le deuxième repas (voire légèrement supérieures pour le deuxième chez les normaux), par contre chez les deux groupes de diabétiques traités par les sulfamides, les glycémies sont plus élevées après le premier repas qu'après le deuxième. Les seuls résultats discordants sont ceux obtenus avec les diabétiques contrôlés par le régime seul, dont les glycémies post prandiales sont identiques matin et après-midi.

Cependant les dosages d'insuline apportent un élément nouveau, particulièrement intéressant. En effet dans tous les cas

## Résultats de Malherbe (70-71)

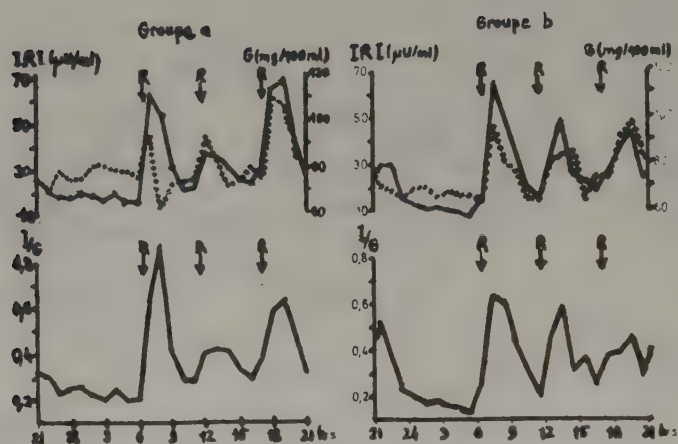


Fig 1. Moyennes des variations nycthémérales de la glycémie (.....) et de l'insulinémie (—), et du rapport  $I/G$  chez 7 sujets normaux recevant 3 repas de composition différente (R) à 6 h 30, 11 h 30 et 17 h. Les prises de sang ont été effectuées à la 60<sup>ème</sup> de chaque heure dans le groupe a (n=4) et à la 30<sup>ème</sup> minute de chaque heure dans le groupe b (n=3).

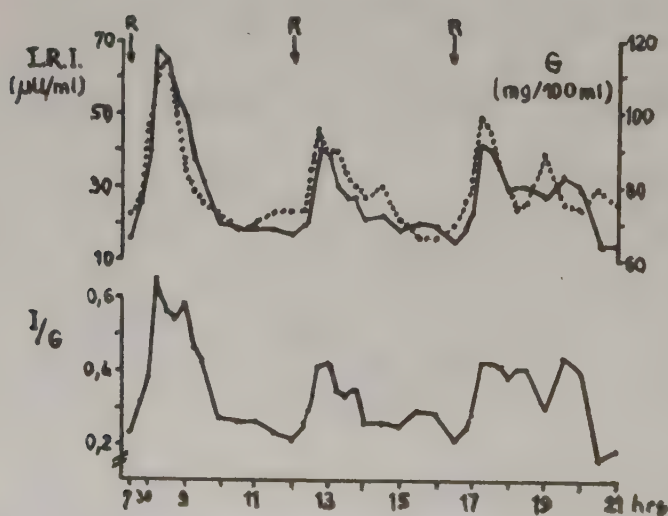


Fig 2. Moyennes des variations de la glycémie (.....) et de l'insulinémie (—) et du rapport  $I/G$  chez 5 sujets normaux recevant 3 repas de composition identique (R) à 7 h 30, 12 h et 16 h 30.

(sauf chez les sujets normaux), la décharge insuliniennne est nettement plus accusée après le petit déjeuner qu'après le déjeuner. Il faut beaucoup plus d'insuline pour "éponger" les 49 grammes de glucose apportés par le premier repas que pour éponger les 57 grammes apportés lors du second (de même que lors du troisième). Il y aurait donc une moins bonne tolérance au glucose le matin qu'à tout autre moment de la journée. Voici qu'apparaît encore le notion d'un rythme nycthéméral dans la tolérance au glucose.

On remarquera d'ailleurs que les sujets normaux n'échappent pas à cet effet malgré les apparences. Leur insulinémie (et leur glycémie) est la même deux heures après les deux repas, certes, mais lors du second, ils ont absorbé plus de glucose. Il a donc fallu autant d'insuline pour éponger les 49 grammes du matin que pour éponger les 57 grammes du midi. Le rapport  $\frac{\text{Insuline}}{\text{Quantité de sucre ingéré}}$  est plus élevé

le matin que le soir. On remarquera aussi dans les résultats de Rigas une autre donnée que l'on retrouvera : chez les obèses au jeûne strict, l'insulinémie est plus élevée le matin que le soir (alors que la glycémie ne varie pas). Ceci semble indiquer un rythme nycthéméral dans la sécrétion d'insuline.

- MALHERBE (70-71) (Louvain 1968) expérimentant chez sept sujets normaux, auxquels il fournit à 5 heures d'intervalle soit trois repas différents soit trois repas identiques trouve que si la glycémie (G) atteint les valeurs à peu près égales après le premier et le deuxième repas, par contre l'insulinémie (I) est nettement plus élevée après le premier qu'après les autres. Le rapport  $\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucose}}$  lorsque les

trois repas administrés sont identiques est de 0,7 environ après le premier repas, 0,4 seulement après le Deuxième.

Malherbe conclut à une période de résistance à l'Insuline dans la matinée.

Quoiqu'il en soit, les expériences de Malherbe confirment que même chez les sujets normaux, il faut beaucoup plus d'insuline pour assimiler les glucides apportés par le premier repas que, ceux apportés ultérieurement. Les expériences de Malherbe, qui pratique des dosages plus fréquents que Rigas (toute les heures), sont encore plus convaincantes. La même idée générale (Résistance à l'insuline lors du premier repas) apparaît à l'examen des résultats obtenus chez les diabétiques insulino dépendants.

- AZERAD (6) étudie quatre d'entre eux par un enregistrement continu de la glycémie, dans le but d'évaluer au mieux les doses d'insuline nécessaires et suffisantes pour maintenir à tout moment une



glycémie normale et stable. Dès que celle-ci dépasse 1,50g/Litre ils injectent cinq unités d'Insuline Ordinaire. Si la courbe reste ascendante, ils injectent 5' après dix à vingt unités. De plus systématiquement sont ajoutés dix unités avant les repas. Le phénomène qui frappe le plus l'attention d'Azerad est que la quantité d'insuline nécessaire à briser l'onde hyperglycémique qui suit le petit déjeuner est nettement plus forte que celle qu'il faut utiliser lors des autres repas. En moyenne 62 Unités, sont nécessaires le matin, après un repas de 30 à 40 grammes de glucides alors qu'à midi il suffit de 18 Unités, pour un repas contenant 60 à 80 grammes de glucides. Le soir il en faut 30 pour un repas analogue. La résistance à l'insuline lors du premier repas apparaît là nettement.

- SPATHIS (99) aux U. S. A. lors d'autres enregistrements continue de la glycémie chez des diabétiques fragiles, fournit des résultats en accord avec ceux d'Azerad. Le premier repas provoque une forte hyperglycémie (voir surtout les patients 1 (diabète juvénile) et 3 (diabète intermédiaire)). La même dose d'insuline qui réduit l'hyperglycémie de midi est insuffisante à réduire l'onde hyperglycémique qui suit le repas du matin (pourtant de composition identique).

- SENSI (96-23-97) de l'Université Catholique de Rome (1966), utilise un protocole d'étude un peu différent. Il pratique des épreuves d'Hyperglycémies orales provoquées avec 50 grammes de glucose à trois moments différents : 8 heures (après 12 heures de jeûne), 16 heures et 24 heures. Ces épreuves sont pratiquées chez les sujets normaux. Il trouve certes une aire de glucose plus élevée à 16 heures et 24 heures qu'à 8 heures, mais par contre le dosage simultané de l'insuline montre une aire toujours plus grande le matin : il faut le matin de plus fortes quantités d'Insuline pour assimiler le glucose qu'aux autres moments de la journée.

- G. HERAUD et JOUBERT (46) dans une étude conduite à l'Hôpital de Lisieux explorent 30 diabétiques (15 , 15 ) de 37 à 80 ans dont le diabète est connu en moyenne depuis quatre ans (âge moyen lors de la découverte : 59 ans), et traités par régime seul ou régime associé aux sulfamides. Ils recherchent quels sont les meilleures critères à retenir pour une bonne surveillance du diabète. Leur conclusion est qu'il faut tenir pour véritablement équilibrés les diabétiques qui non seulement n'ont pas de glycosurie mais qui de plus ont des glycémies pluriquotidiennes dans les limites physiologiques (1,80 g/l) en insistant tout particulièrement sur la glycémie qui suit le petit déjeuner, qu'ils trouvent régulièrement la plus forte de la journée.

Le maintien de cette glycémie dans les limites physiologiques leur apparaît comme le meilleur critère d'équilibration.

## Résultats personnels

|                                         | Pain complet<br><del>(moyenne)</del> | Pain blanc<br><del>(moyenne)</del> |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Elevation glycémique<br>moyenne maximum |                                      |                                    |
| après le petit déjeuner                 | 227                                  | 216                                |
| après le repas de midi                  | 195                                  | 170                                |

Comparaison des glycémies maximales  
suivant le petit déjeuner et le déjeuner chez  
10 diabétiques.

Nous avons repris cette étude à l'occasion de l'étude sur le pain complet exposée plus loin. Nous suivons les glycémies du matin après le petit déjeuner, puis pratiquons un nouveau dosage de glycémie une heure trente à deux heures après le repas de midi. C'est en effet le moment où les chiffres sont le plus significatifs (44). Dix diabétiques de la maturité ont été explorés ainsi par deux fois, réalisant ainsi vingt comparaisons. Les caractéristiques des malades figurent p. . Ces malades sont traités au régime seul ou au régime + sulfamides, qu'ils continuent de prendre le jour de l'épreuve. Le repas du midi comporte approximativement 80 grammes de glucides (légumes verts : 250 grammes, viande ou poisson : 150 grammes, pommes de terre : 100 grammes, fromage : 25 grammes, fruits : 100 grammes, pain : 60 grammes).

Les résultats figurent dans le tableau ci-contre.

- C. FAIMAN et J.A. MOORHAUSE (29), du Winipeg General Hospital (Manitoba) (1966) trouvent encore des résultats concordants, en utilisant un protocole différent de ceux que nous avons rencontré jusque là. Ils laissent au jeûne total pendant trois jours cinq sujets normaux et cinq diabétiques de la maturité. Les diabétiques étaient traités soit par les sulfamides hypoglycémiantes, soit par l'insuline (2 sujets). Tout traitement est arrêté pendant la période de jeûne. Les auteurs suivent l'évolution de la glycémie (à 8 heures puis toute les 4 heures), de l'insulinémie, de la cortisolémie, de l'urée urinaire, de l'acétonémie, du phosphate organique sanguin et urinaire, des triglycérides.

Ils observent alors que si chez les sujets normaux, il n'y a pas de variation nycthémérale de la glycémie, par contre chez les diabétiques il existe un cycle, avec des glycémies maxima à 8 heures du matin. Ce cycle se maintient d'un jour à l'autre. (voir fig. 1 b et 2 b).

Les dosages d'insuline ne montrent pas de variation cyclique évidente, mais on remarquera toutefois que les élévations surviennent dans la matinée (fig. 4 b).

On remarquera aussi dans les résultats de Faiman et Moorhouse que le rythme circadien de la cortisolémie persiste, et qu'il existe aussi un rythme de l'acétonurie avec un maximum le matin (entre 4 et 8 heures) : fig. 8 b, ainsi qu'un rythme dans l'excrétion urinaire de l'urée, avec un maximum matinal (fig. 5 b). Ceci semble indiquer que le matin est une période où le métabolisme est principalement de type catabolique : mauvaise utilisation du glucose, acétonurie élevée, élimination d'urée.

- FREINKEL (32) aux U.S.A. pratique la même expérience chez des sujets normaux, dans le but de déterminer s'il existe ou non un

# Résultats de Faïman et Moorhause

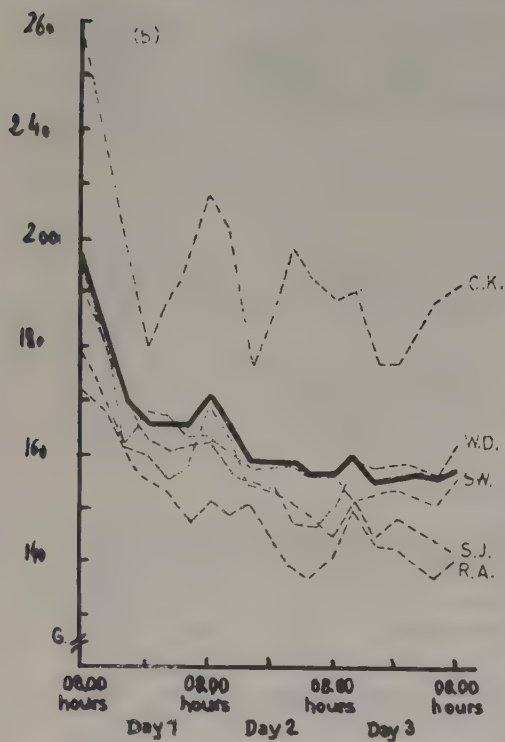


fig.1 Glycémies moyennes (—) et individuelles (---) chez des diabétiques durant le jeûne

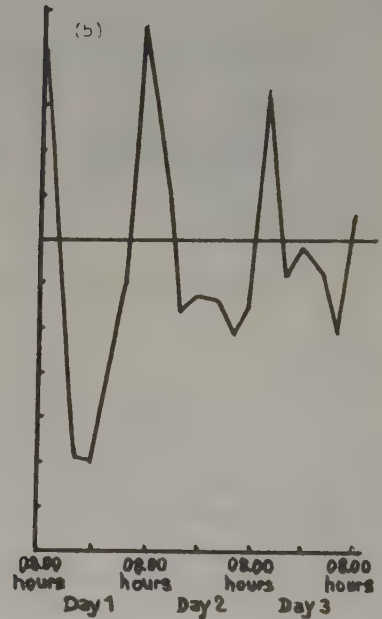


fig.2. Variations relatives de la glycémie chez 5 diabétiques durant le jeûne

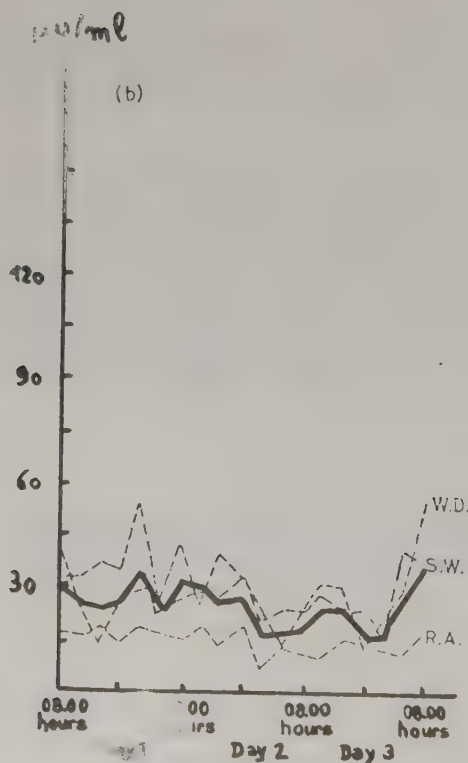


fig.3. Insulinémies individuelles (---) et moyennes (—) chez 3 diabétiques durant le jeûne



Fig 4 - Acétonurie moyenne chez 5 diabétiques durant le jeûne

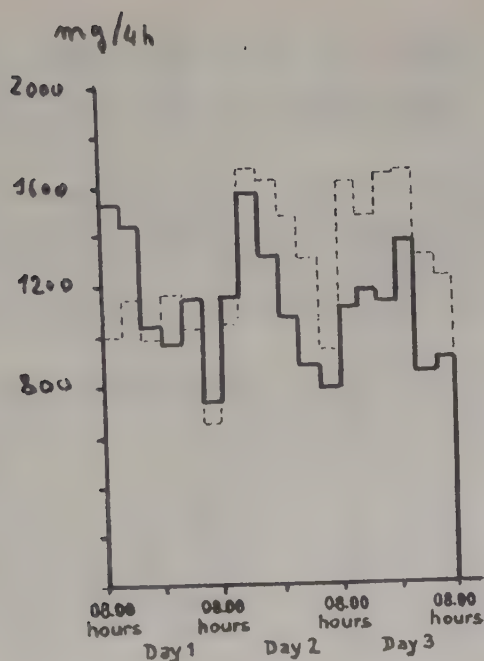
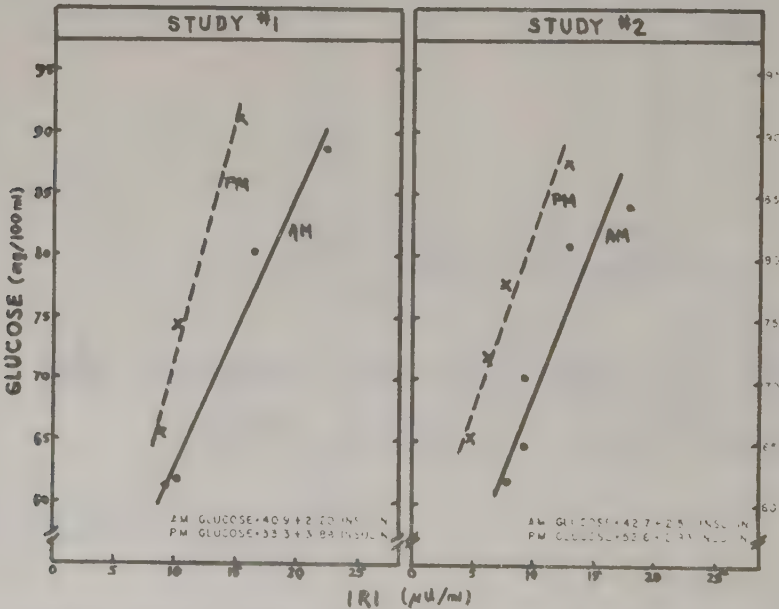


Fig 5 - Urée sanguine et urinaire moyennes chez 5 diabétiques durant le jeûne

|                                             | Jour         |              |              |              |              |              |              |              |              |      |
|---------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------|
|                                             | 1            |              | 2            |              | 3            |              | 4            |              | 5            |      |
|                                             | Matin        | Soir         | Matin        | Soir         | Matin        | Soir         | Matin        | Soir         | Matin        | Soir |
| Durée du jeûne (h)                          | 8            | 14           | 24           | 32           | 48           | 56           | 72           | 80           | 96           |      |
| Etude n°1<br>(5 sujets)<br>Glucose<br>(mg%) | 88,6<br>±2,2 | 91,1<br>±0,9 | 80,4<br>±1,1 | 74,2<br>±2,7 | 61,8<br>±3,0 | 65,6<br>±3,7 | 61,3<br>±4,2 |              |              |      |
| IRI (μU/ml)                                 | 22,4<br>±1,5 | 15,3<br>±1,4 | 16,5<br>±0,9 | 10,1<br>±1,6 | 10,1<br>±2,1 | 8,7<br>±1,1  | 9,3<br>±1,6  |              |              |      |
| Etude n°2<br>(6 sujets)<br>Glucose<br>(mg%) | 84,1<br>±2,6 | 87,6<br>±1,7 | 81,0<br>±2,1 | 77,8<br>±1,7 | 70,3<br>±2,4 | 71,8<br>±2,2 | 64,6<br>±2,0 | 65,4<br>±2,7 | 61,8<br>±2,3 |      |
| IRI (μU/ml)                                 | 17,9<br>±1,4 | 12,7<br>±1,4 | 13,0<br>±0,8 | 7,6<br>±0,5  | 9,4<br>±1,4  | 6,3<br>±0,8  | 9,4<br>±2,5  | 4,9<br>±0,8  | 7,9<br>±1,7  |      |

Valeurs moyennes de la glycémie et de l'insulinémie (IRI) durant le jeûne chez des hommes jeunes normaux



Relation entre glycémie et insulinémie lors des 2 études de jeûne (n°1: 5 sujets) (n°2: 6 sujets)  
AM: matin PM: soir

rythme intrinsèque de la sécrétion d'insuline. Il requiert la collaboration de onze jeunes soldats de 19 à 25 ans. Une semaine avant l'expérience, il les soumet à un régime contenant au minimum 300 grammes de glucides puis les laisse au jeûne complet pendant trois ou quatre jours, au cours desquels il dose à 7 heures ou 8 heures, puis à 15 heures ou 16 heures glycémie et insulïnémie (méthode radioniumologique). Ces sujets boivent eau, thé ou café pendant le jeûne, et ont une activité très minime. Il observe comme Faiman une décroissance progressive de la glycémie, ainsi que de l'insulïnémie. Mais alors que dans la même journée il n'y a pas de différence significative entre les glycémies de 7 heures et 15 heures, l'insulïnémie du matin est nettement plus élevée que celle de 15 heures.

Ces expériences font la preuve encore une fois d'une résistance matinale à l'insuline. Si elle n'existait pas, les fortes insulïnémies du matin devraient abaisser la glycémie à ce moment, or elles ne le font pas, et pourtant les conditions sont les mêmes que dans le reste de la journée. Par contre elles ne prouvent pas qu'il existe un rythme intrinsèque de la sécrétion d'insuline, indépendant de toute stimulation. On peut très bien imaginer, pour comprendre les résultats de Freinkel que le phénomène premier est l'existence d'un rythme dans la résistance des cellules à l'insuline, qui contraint le pancréas à une plus forte sécrétion aux moments de résistance maximum. Les variations nycthémérales de l'insulïnémie seraient ainsi un phénomène secondaire.

- LAMBERT et HOET (58) pratiquant des expériences analogues aux précédentes trouvent il est vrai des résultats différents, avec des pics insulïnémiques dispersés (à 24 heures, à 4 heures). Mais ils expérimentent sur un groupe très hétérogène de sujets (patients souffrant d'endocrinopathies variées où sujets sains mais avec une alimentation et une activité physique non contrôlées durant le nycthémère). Aussi la plupart des auteurs qui ont examiné leur travail s'accordent à lui attribuer peu de crédit.

Il se dégage donc de cette revue de la littérature qu'on peut accepter l'idée que chez tous les diabétiques le premier repas provoque les plus fortes glycémies de la journée. Ce phénomène paraît bien être le reflet d'une période de résistance matinale à l'insuline. Il faut le matin plus d'insuline qu'à tout autre moment pour assimiler la même charge glucidique. Les sujets normaux qui peuvent fournir en temps voulu ce surcroît d'insuline gardent une glycémie normale. On observera seulement chez eux un rapport Insuline élevé. Les diabétiques

Glucose

ques, dont la caractéristique est de ne pas pouvoir fournir en temps voulu la quantité d'insuline voulue, ne fourniront pas ce surplus matinal nécessaire et on verra leur glycémie monter.

Quel est le facteur responsable de cette résistance matinale à l'insuline ?



Il en apparaît deux à l'évidence, souvent évoqués dans les articles analysés : le rythme circadien de la cortisolémie, et le taux sanguin des autres agents de l'insulino résistance : STH, a.gras libres (dont on sait qu'ils sont maxima le matin). Il faut aussi penser que le petit déjeuner survient après la nuit qui est la plus longue période de jeûne du nycthémère, et que si les glucides du premier repas sont mal tolérés (et demandent plus d'Insuline pour leur assimilation) c'est qu'ils surviennent sur un organisme en état de jeûne. On pourrait rapprocher ce phénomène déjà décrit de "diabète de jeûne" (Goschke de Bâle), comme depuis Cl. Bernard. Linquette par exemple dans une étude sur le métabolisme glucidique au cours du jeûne total chez les obèses rapportent les résultats de Berson et Yalow, Unger, Samaan, Susman selon lesquels on assiste de façon constante aux phénomènes suivants lorsqu'une charge glucosée est donnée après une cure de jeûne : (quelle que soit sa durée : de 12 heures à plusieurs jours)

- Chez les obèses l'insulinémie s'élève à une valeur identique à celle observée avant le jeûne, mais retardée à la cent vingtième minute, et surtout prolongée au delà de la cent quatre vingtième.
- Chez les sujets normaux, l'insulinémie est beaucoup plus élevée que lors de la même épreuve avant le jeûne.

A l'appui de cette thèse (responsabilité de l'état de jeûne dans l'intolérance matinale au glucose) on peut retenir les résultats convaincants de E. Azerad qui dans l'étude (6) retarde chez une patiente la première prise de nourriture à midi. Il a alors besoin, pour briser l'onde hyperglycémique qui suit ce premier repas de cent unités d'Insuline Ordinaire. La veille, chez la même malade qui prenait le même repas (mais après avoir eu un petit déjeuner), il lui avait suffi de vingt Unités. La résistance à l'insuline s'est donc déplacée (et accentuée) avec l'heure de la première prise de nourriture. Ce résultat est confirmé par d'autres auteurs.



Mais tous les auteurs ne sont pas unanimes sur ces données et il apparaît dans la littérature des résultats qui paraissent s'opposer à ceux que nous avons rencontré jusque là, infirmant le schéma proposé.

- Ainsi DESCHAMPS (26) (Le Raincy 1967) étudie dix sujets normaux des deux sexes, de 9 à 80 ans, qu'il laisse au lit le jour de l'épreuve, et à qui il fournit trois repas par jour, le 1/5 de la ration étant pris à 9 heures, les 2/5 à 12 heures, les 2/5 restants à 18 heures. Il prélève du sang veineux à 9 heures, avant le petit déjeuner, avant le déjeuner, à 14 heures (2 heures après), à 18 heures avant le dîner, à 24 heures puis 5 heures, sur lesquels il dose l'insuline par méthode radionucléologique.

Il obtient des résultats qui paraissent quelque peu différents de ceux que l'on a rencontré jusque là en ce sens que l'insulinémie augmente de façon plus importante entre 12 et 14 heures (c'est à dire après le deuxième repas) qu'à tout autre moment de la journée ou de la nuit. Et ceci survient alors que la glycémie se maintient à un taux sensiblement constant durant le nyctémère.

On retrouve bien une rythmicité dans la sécrétion d'insuline, mais ses résultats sont opposés à ceux qu'on a trouvé jusque là puisque c'est après le deuxième repas que l'insulinémie s'élève le plus. Mais une analyse plus serrée est nécessaire. En effet, Deschamps fait les dosages d'insuline à 9 heures, avant le petit déjeuner, puis à 12 heures, avant le déjeuner, et à 14 heures, 2 heures après.

Et certes si l'on joint sur la courbe les points obtenus, l'insulinémie paraît s'élever après le déjeuner. Mais ceci est contestable car la courbe ne donne qu'une vue partielle : que s'est-il passé entre 9 heures et 12 heures ? Toute la période suivant le petit déjeuner qui nous intéresse n'apparaît pas. Or c'est justement dans cet intervalle de 3 heures qui suit le petit déjeuner que survient la montée de l'insulinémie comme le montrent les résultats de Malherbe par exemple.

- On doit à Jarret, de Londres, plusieurs études sur le sujet.

Lors de la première (51) il étudie deux groupes de personnes :

# Résultats de Jarret (49-50-51)

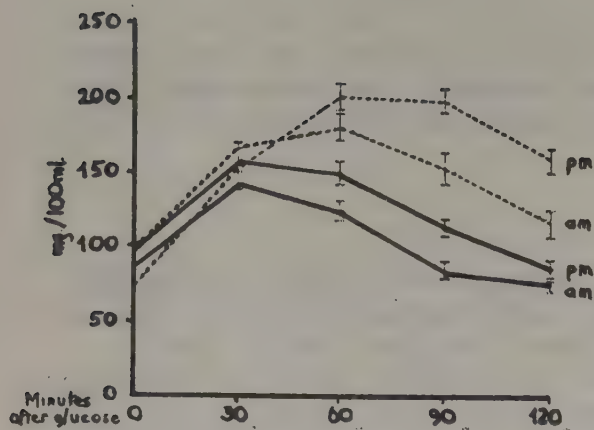


Fig1. Les glycémies obtenues lors du test de tolérance au glucose pratiqué l'après midi (pm) sont plus élevées que lors du test pratiqué le matin (am), ceci aussi bien chez les sujets normaux (—) que chez les

sujets prédiabétiques (---)

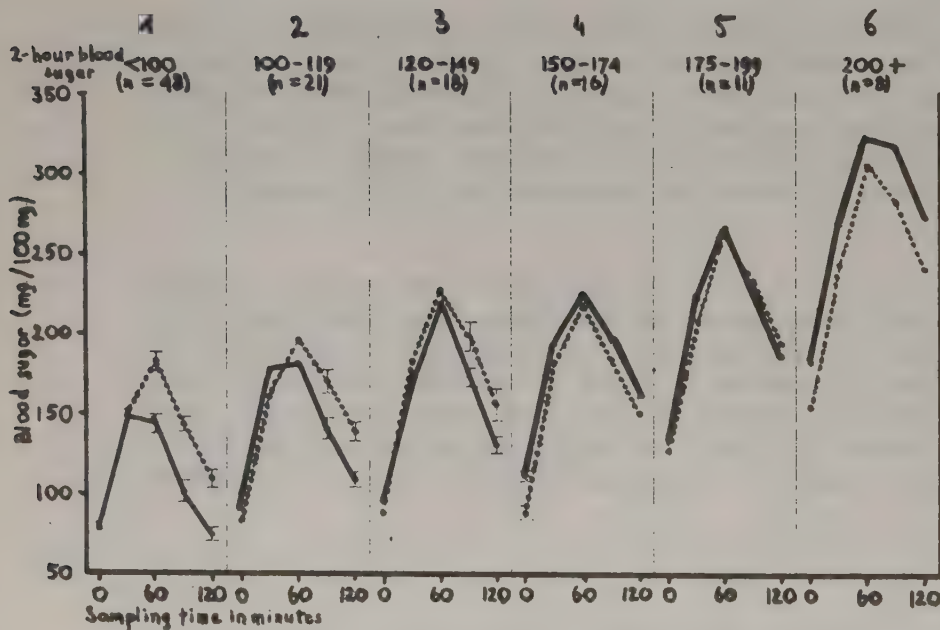


Fig 2 - Toutefois si ces sujets sont répartis selon l'intensité de leur état diabétique (voir texte), on voit que plus la maladie diabétique est avancée, plus les écarts entre les glycémies du test matinal (—) et du test de l'après midi (---) s'amenuisent. Chez les diabétiques vrais, (groupe 6), les glycémies sont plus élevées dans l'après midi

- Groupe 1 : 16 individus normaux (moyenne d'âge 27 ans) à qui il propose Hyperglycémie orale provoquée (HGOP) avec 50 grammes de glucose. L'une est pratiquée à 9 heures 30, les sujets ayant jeûné depuis minuit. L'autre à 13 heures ou 14 heures (à 4 jours d'intervalle maximum), 5 ou 6 heures après qu'ils eussent achevé un "léger petit déjeuner", dont on ignore la composition.
- Groupe 2 : 16 prédiabétiques ou diabétiques, (moyenne d'âge : 56 ans) sélectionnés sur le critère suivant : leur glycémie deux heures après une charge orale en glucose à jeûn est supérieure à 1,20 g/l. Les tests du matin sont faits comme dans le groupe 1, les tests de l'après-midi sont pratiqués à 16 heures ou 16 heures 30 soit sept à huit heures après avoir achevé un "Léger petit déjeuner".

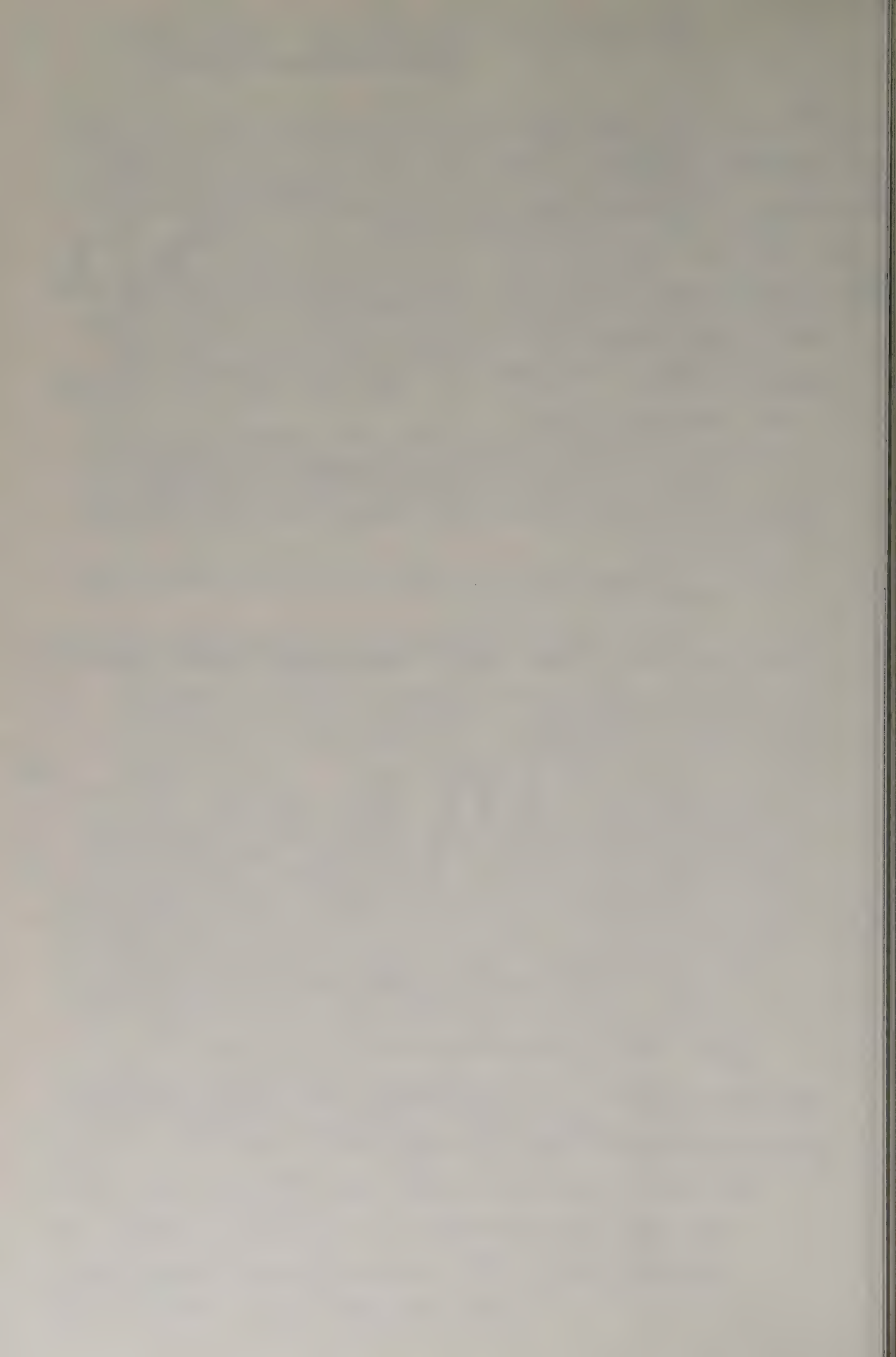
Tous ces sujets ne prenaient aucun médicament, et ont été soumis, avant les Hyperglycémie orale (HGO) à un régime comprenant au moins 150 grammes de glucides par jour. Les résultats obtenus paraissent différents. Dans les deux groupes on trouve des ascensions glycémiques plus élevées l'après-midi que le matin, comme le montrent les courbes ci-contre.

Mais comme pour les résultats de Deschamps, ceux-ci appellent un examen plus attentif.

Tout d'abord, l'insulinémie n'a pas été mesurée de sorte qu'on ne peut rien conclure sur le rapport Insuline témoin d'une Glucose

résistance à l'insuline. Reste toutefois le fait brut d'élévations glycémiques vespérales plus élevées que le matin. Nous remarquons quant à cela que les conditions de l'expérience de Jarret sont différentes de celles des autres auteurs. Les HGO de l'après-midi sont pratiquées non pas après un petit déjeuner et un déjeuner normaux mais après cinq à six heures (pour le groupe 1) et sept à huit heures (pour le groupe 2) de jeûne succédant à un petit déjeuner léger. De sorte que, le matin comme le soir on se trouve dans des conditions de jeûne similaires. Peut être même les épreuves du soir viennent elles rompre un jeûne plus prolongé. Si le petit déjeuner est vraiment léger, les plus fortes ascensions glycémiques peuvent être attendues à ce moment. Ceci pose le problème d'une éventuelle influence de la durée de jeûne sur la tolérance glucidique. En faveur d'une éventuelle proportionnalité entre la durée du jeûne et l'aggravation du diabète, on remarquera sur les résultats de Jarrett que les écarts entre glycémies du soir et du matin deux heures après l'ingestion sont plus marqués dans le groupe 2 (qui a jeûné plus longtemps : sept à huit heures) que dans le groupe 1 (qui a jeûné de cinq à six heures).

Mais Jarrett précise un peu plus son étude, et analyse les résultats du groupe 2 en répartissant ces sujets en trois classes selon les valeurs glycémiques qu'ils avaient fourni deux heures après la charge glucidique à jeûn de sélection.



- 1) Ceux dont la glycémie dans ces conditions était entre 110 et 120 mg (15 sujets)
- 2) Ceux dont la glycémie dans ces conditions était entre 121 et 199 mg (39 sujets)
- 3) Ceux dont la glycémie dans ces conditions était supérieure à 200 mg (6 sujets)

Et il constate alors que les écarts entre HGO du matin et du soir s'amenuisent du groupe 2 au groupe 3 où ils sont quasi nuls. Les diabétiques (classe 3) ont alors le même comportement matin et soir.

La deuxième étude de Jarrett (50) reprend le même protocole, sur un plus grand nombre de sujets. Il les répartit encore en deux groupes :

- 40 sujets normaux, c'est-à-dire ceux qui, lors d'une charge glucosée de 50 grammes orale à jeûn préalable répondaient par une glycémie deux heures après inférieure à 100 mg/ 100 ml.
- 122 sujets anormaux, c'est-à-dire répondant au même test préalable par une glycémie supérieure à 110 mg/ 100 ml.

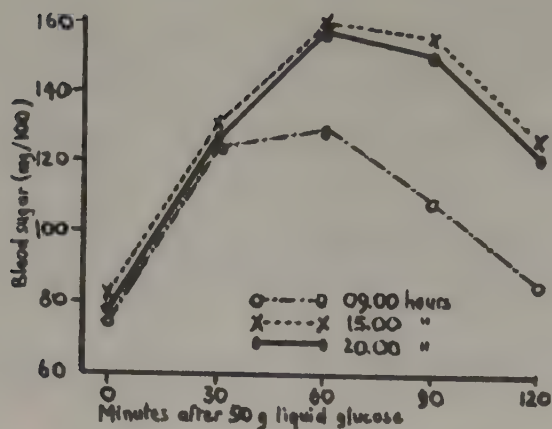
Tous ces sujets ont au moins 40 ans, et il les soumet à deux tests d'HGO provoquée pratiqués avec trois à sept jours d'écart. L'un à 9 heures 30, après un jeûne durant depuis la soirée précédente. L'autre à 16 heures, les sujets étant à jeûn depuis un petit déjeuner "léger" terminé dans la plupart des cas à 8 heures.

Dans les trois jours précédant l'épreuve, tous supplémentent leur régime quotidien avec 150 grammes de glucides.

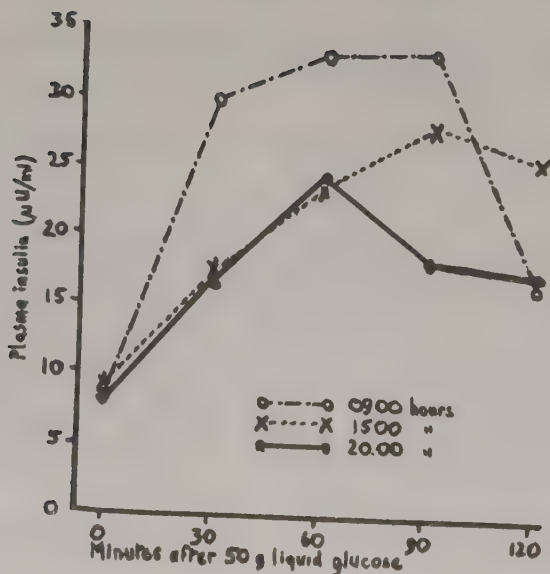
Il obtient des résultats semblables à ceux de son étude antérieure, avec quelques différences.

- Dans le groupe témoin, il y a en moyenne des glycémies de l'après-midi supérieures à celles du matin, mais les écarts entre elles apparaissent plus tardivement (120') que dans le groupe témoin de l'étude précédente. Or ce dernier était en moyenne plus jeune et moins obèse. A quoi est dû ce retard ? L'étude statistique élimine le rôle de l'âge. Par contre l'obésité a un rôle certain. Et si l'on sépare les sujets en trois groupes selon l'index pondéral (Hauteur) qui est un bon témoin de l'obésité, en sujets à haut, poids moyen et bas index (les plus obèses sont ceux qui ont le plus bas index), on constate que manifestement plus on est obèse plus l'écart entre les aires de glucose matin et après-midi est petit (tableau II), ceci étant dû à une augmentation de l'aire glucose le matin.
- Dans le groupe "anormal", la même constatation est faite : plus on est obèse, plus l'aire glucosée du matin est forte et plus la dif-

## Résultats de Jarret (49)



glycémies moyennes lors des tests de tolérance au glucose du matin (9h), de l'après midi (15h) et du soir (20h) chez des sujets normaux



Insulinémies moyennes dosées simultanément chez les mêmes sujets. Malgré les glycémies basses le matin, c'est pourtant à ce moment qu'on enregistre les plus fortes insulinémies

férence entre les aires du matin et du soir s'amenuise.

Mais en poursuivant l'analyse des résultats de Jarrett en voit les données apportées par cet auteur se rapprocher de celles de Berger par exemple. En effet, il répartit ensuite tous les sujets (les deux groupes) en six catégories selon la réponse qu'ils avaient donné au test préalable de sélection (charge glucosée de 50 grammes à jeûn et mesure de la glycémie deux heures après). Et, on constate alors les résultats ci-contre.

Si les sujets normaux ont des glycémies lors des tests vespéraux plus fortes que lors des tests matinaux, les prédiatiques ont des courbes semblables, et les diabétiques francs ont des écarts inversés : l'aire glucose est plus forte le matin.

Ce sont les résultats que nous avons trouvé ailleurs et mis en faveur de l'hypothèse que nous soutenons. L'interprétation détaillée des résultats de Jarrett selon notre point de vue est rendue difficile par la méconnaissance de la composition du "léger petit déjeuner", et l'incertitude sur l'état de jeûne réel des sujets normaux lors des 2 tests. Nous ne pouvons en retenir que les faits bruts, en accord avec ceux déjà rencontrés : si chez les sujets normaux une charge glucidique matinale donne des hyperglycémies identiques ou inférieures à la même charge vespérale, par contre plus on avance dans l'état diabétique plus apparaît le phénomène inverse : les glycémies du matin sont supérieures à celles du soir.

Nous relèverons enfin toujours dans le même article à l'appui de nos suppositions ceci : Jarrett se propose de rechercher, parmi les sujets anormaux (groupe 2) ceux que l'on peut indiscutablement appeler "diabétiques" vrais. Utilisant les critères de la British Medical Association il constate que si l'on s'en réfère aux HGO de l'après midi, 10 sujets sont diabétiques. Si l'on consulte les HGO matinales de ceux-ci 9 sont incontestablement normaux, et un seul est alors réputé diabétiques (n°2, table IX). On remarque alors que chez celui là précisément l'aire glucose du matin est plus forte que l'aire glucose du soir.

La dernière étude de Jarrett (49) en 1972 comporte les dosages simultanée d'insulinémie et de glycémie. Elle concerne 28 sujets non diabétiques normaux ou traités pour des affections musculaires ou rhumatismales par des procédés physiques, et ne prenant aucun médicament agissant sur le métabolisme glucidique. Avant les tests les sujets suivent un régime normalement équilibré. Les tests sont des HGO provoquées avec 50 g de glucose pratiqués soit à 9 heures soit à 15 heures, soit à 20 heures tous après 9 heures de jeûne exactement. Le dernier repas avant le jeûne comportait à chaque fois 50 grammes de glucides. On mesure simultanément toute les 1/2 heure glycémie et insulinémie, jusque 2 Heures après l'ingestion. Il trouve alors que :

## Travaux de D. Alcalay et C. Labram (2)(4)

Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale effectuée le matin à 8h30 et l'après-midi à 16 h après 8h de jeûne

| MATIN |      |                |                |      |      |      | APRÈS-MIDI |                |                |      |      |      |
|-------|------|----------------|----------------|------|------|------|------------|----------------|----------------|------|------|------|
|       | 0    | $\frac{1}{4}h$ | $\frac{1}{2}h$ | 1h   | 2h   | 3h   | 0          | $\frac{1}{4}h$ | $\frac{1}{2}h$ | 1h   | 2h   | 3h   |
| 1     | 0,74 | 1,09           | 1,26           | 0,98 | 0,58 | 0,74 | 0,78       | 1,14           | 1,60           | 2,20 | 1,02 | 0,68 |
| 3     | 0,73 | 0,82           | 1,03           | 0,70 | 0,71 | 0,76 | 0,76       | 0,84           | 0,94           | 1,40 | 1,36 | 0,76 |
| 4     | 0,78 | 1,0            | 1,20           | 1,12 | 0,86 | 0,64 | 0,70       | 1,02           | 1,39           | 1,50 | 1,31 | 1,04 |
| 5     | 0,75 | 1,05           | 1,34           | 1,18 | 0,74 | 0,60 | 0,78       | 1,0            | 1,34           | 1,65 | 1,36 | 0,90 |
| 7     | 0,76 | 0,84           | 0,94           | 0,76 | 0,78 | 0,56 | 0,84       | 1,0            | 1,10           | 1,36 | 1,35 | 1,26 |
| 10    | 0,75 | 1,08           | 1,26           | 1,17 | 0,87 | 0,68 | 0,86       | 1,48           | 1,72           | 1,98 | 1,88 | 1,26 |
| 14    | 0,88 | 1,12           | 1,36           | 1,88 | 1,80 | 0,90 | 0,93       | 1,28           | 1,67           | 2,26 | 2,40 | 1,80 |
| 19    | 0,84 | 1,18           | 1,08           | 1,15 | 1,11 | 0,72 | 0,94       | 1,38           | 1,44           | 1,60 | 1,62 | 1,08 |
| 26    | 0,80 | 1,14           | 1,64           | 1,64 | 1,72 | 1,04 | 1,0        | 1,04           | 1,14           | 1,84 | 2,65 | 1,97 |
| 28    | 1,12 | 1,56           | 1,56           | 1,44 | 1,10 | 0,80 | 0,94       | 1,46           | 1,80           | 1,90 | 1,44 | 0,82 |

Remarquons que les travaux de recherche de Alcalay et Labram montrent que l'HGOP à 16 Heures est presque toujours du type "diabétique" ou "pré-diabétique". Nous sommes enclin à interpréter ce phénomène en fonction du jeûne. En effet, une épreuve pratiquée à 16 Heures, chez un sujet à jeûn depuis 20 Heures à toutes chances d'être une épreuve intervenant dans une situation de néoglycogénèse. Les sujets de l'expérience, en l'espace de 20 Heures n'ont en effet pris qu'un petit repas à 8 Heures du matin dont la valeur calorique (de l'ordre de 300 calories) ne représente que le  $\frac{1}{4}$  des dépenses caloriques de base chez un sujet au repos pendant le temps considéré.

- Les aires glucose de 15 Heures et 20 Heures sont plus fortes que celles de 9 Heures.
- Par contre l'aire d'insuline est nettement plus élevée lors du test de 9 heures que lors de celui de 15 Heures, lui même supérieur à celui de 20 Heures, réalisant un rapport  $\frac{I}{G}$  plus élevé le matin.

Jarrett attire en outre l'attention sur le fait que le matin la réponse insulinienne est rapide, lente à 15 Heures et le soir.

Il existe donc bien le matin une période de résistance à l'insuline qu'on ne retrouve pas à d'autres moments de la journée.

- D. ALCALAY et LABRAM (2-4) étudient dix sujets de 23 à 88 ans hospitalisés pour des raisons variées mais non diabétiques et non fébriles, ayant à jeûn une glycémie normale. A huit jours d'intervalle ils subissent une Hyperglycémie orale provoquée (HGOP), une fois à 8 Heures 30 du matin après une nuit de jeûne, l'autre fois à 16 heures dans les mêmes conditions, les sujets ayant seulement pris dans la matinée un petit déjeuner (mais de quoi était-il fait ?) le but de ce travail est de déterminer si, pour faire le diagnostic de diabète il faut s'en référer à l'HGOP du matin ou de l'après-midi.

Ils trouvent :

1°) qu'à 16 heures la glycémie avant l'épreuve est plus forte (0,03 à 0,20 g/l d'écart) que le matin dans huit cas sur dix.

2°) qu'après 60' elle est toujours plus forte l'après-midi que le matin (écart moyen : 0,56 g/l)

3°) qu'après 120', il en est de même (écart : 0,61)

4°) qu'après 180', huit sur dix ont une glycémie plus élevée que le matin (écart moyen : 0,58)

On peut formuler à propos de cette étude les mêmes observations que celles suggérées par la première étude de Jarrett : l'insulinémie n'est pas mesurée de sorte qu'on ne peut rien conclure quant au rapport Insuline.

Glucose

D'un autre côté l'épreuve de l'après-midi survient après un jeûne de 20 heures, à peu près continu, le petit déjeuner n'apportant que le  $\frac{1}{4}$  des dépenses caloriques de base pendant le temps considéré.



- BOWEN et REEVES (14) rapportent aussi des résultats confirmant l'existence d'un rythme circadien dans la tolérance au glucose, mais avec des résultats opposés à ceux que nous avons trouvés. Ils étudient vingt employées de l'Hôpital, toutes en bonne santé apparente et sans aucun trouble affectant le métabolisme glucidique. Il s'agit presque exclusivement de femmes, âgées de 26 à 65 ans (moyenne : 41) quatre ont des diabétiques dans leur famille. Les tests consistent en l'administration de 75 grammes de glucose par os. La glycémie est dosée avant puis une, deux et trois heures après. Ils sont fait avec trois à sept jours d'écart. L'un à huit heures (les sujets restant à jeûn depuis minuit au moins), l'autre à 12 heures (les sujets n'ayant pas mangé au delà de sept heures). On remarquera aussi que les conditions ne sont pas celles requise pour l'épreuve d'HGO habituelle (qui étaient respectées dans les expériences rencontrées jusqu'ici) puisque ces personnes continuent leur travail normalement (les prélèvements sont faits sur le lieu de travail). Par ailleurs, aucune restriction n'est faite sur le dernier repas avant l'épreuve. On veille simplement à ce que dans les trois jours précédents, le sujet absorbe au moins 150 grammes de glucides par jour.

Les résultats montrent de plus fortes glycémies lors des tests d'après-midi que lors des tests du matin, surtout une heure, et deux heures après l'ingestion (écarts respectifs : 37,7 mg/ 100 ml et 76,7 mg), dans tous les cas. Ces résultats sont en opposition avec les nôtres, mais encore une fois nous ne les acceptons pas sans quelques restrictions.

- L'insulinémie n'est pas mesurée de sorte qu'on ne peut rien conclure sur le rapport Insuline  
Glucose

- On ne sait pas quel est l'état réel de jeûne de ces sujets lorsque survient le test (pour ceux de l'après-midi : ont-ils déjeûné, et qu'ont-ils pris ?)

- Ces femmes prenaient-elles ou non des contraceptifs, dont on sait le rôle sur la glucorégulation.

- Le maintien de leur activité physique quotidienne place ces sujets dans des conditions expérimentales particulières.

- Enfin ROBERTS du St Mary's Hospital (West Palm Beach) qui est un fervent défenseur de la pratique des HGOP dans l'après-midi, expose les travaux (90) (91) qui l'ont amené à ses conceptions. Son but est de faire le diagnostic de diabète à son stade le plus précoce, et il s'intéresse tout particulièrement au "diabète chimique" (early chemical diabetes ECD) et à l'hyperinsulinisme réactionnel décrit au stade de début de certains diabètes ("Diabetogenic insulinism DH").

Son travail porte sur 148 patients suspects de diabète débutant ou diabétiques francs. Il les compare à un groupe témoin de sujets normaux. Il pratique à quelques jours d'intervalle un test de tolérance au glucose matinal (MGTT) avec 100 grammes de glucose et un test identique dans l'après-midi (AGTT). Lors de l'AGTT les sujets

## Résultats de Roberts (90-91)

| Test de tolerance au glucose matinal (M6TT) |                 |                    |                    |                  |                 |
|---------------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|
|                                             | Groupe D<br>(9) | Groupe DPM<br>(20) | Groupe D. B<br>(8) | Groupe N<br>(18) | Normaux<br>(14) |
| Pré glucose                                 | 111 ± 24        | 90 ± 10            | 98 ± 23            | 93 ± 9           | 87 ± 9          |
| 1/2 h                                       | 196 ± 20        | 144 ± 17           | 149 ± 20           | 153 ± 15         | 146 ± 15        |
| 1 h                                         | 255 ± 28        | 128 ± 22           | 163 ± 22           | 141 ± 27         | 139 ± 25        |
| 2 h                                         | 201 ± 38        | 106 ± 20           | 124 ± 34           | 100 ± 21         | 119 ± 20        |
| 3 h                                         | 115 ± 33        | 81 ± 25            | 101 ± 26           | 83 ± 17          | 95 ± 17         |
| 4 h                                         | 86 ± 22         | 79 ± 11            | 87 ± 14            | 79 ± 12          | 89 ± 19         |

Table 1

| Test de tolerance au glucose dans l'après midi (A6TT) |                 |                    |                  |                  |                 |
|-------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                                                       | Groupe D<br>(5) | Groupe DPM<br>(12) | Groupe DB<br>(5) | Groupe N<br>(16) | Normaux<br>(14) |
| Pré glucose                                           | 102 ± 18        | 85 ± 6             | 90 ± 12          | 88 ± 9           | 79 ± 10         |
| 1/2 h                                                 | 204 ± 13        | 203 ± 27           | 172 ± 35         | 135 ± 15         | 134 ± 19        |
| 1 h                                                   | 200 ± 38        | 209 ± 30           | 213 ± 65         | 125 ± 21         | 134 ± 20        |
| 2 h                                                   | 146 ± 14        | 152 ± 41           | 155 ± 35         | 102 ± 22         | 127 ± 20        |
| 3 h                                                   | 76 ± 17         | 98 ± 33            | 122 ± 45         | 78 ± 13          | 98 ± 25         |
| 4 h                                                   | 72 ± 7          | 74 ± 21            | 86 ± 9           | 77 ± 13          | 70 ± 15         |

Table 2

ont mangé quatre heures auparavant un repas normal (fruits, céréales, viande ou oeufs, pain, lait café). Le régime antérieur aux tests n'est pas réduit.

Sur la base des résultats obtenus il classe les patients en cinq groupes :

- Groupe témoin de contrôle

31 Sujets - Groupe D : ceux qui ont une réponse de type diabétique à la fois au MGTT et à l'AGTT.

23 Sujets - Groupe DB : "Borderline elevated" qui ont :  
 - soit une glycémie à jeûn entre 120 et 130 mg %  
 - soit un MGTT à la limite du pathologique avec un AGTT nettement anormal.

50 Sujets - Groupe DPM : réponse normale au MGTT et diabète nette à l'AGTT.

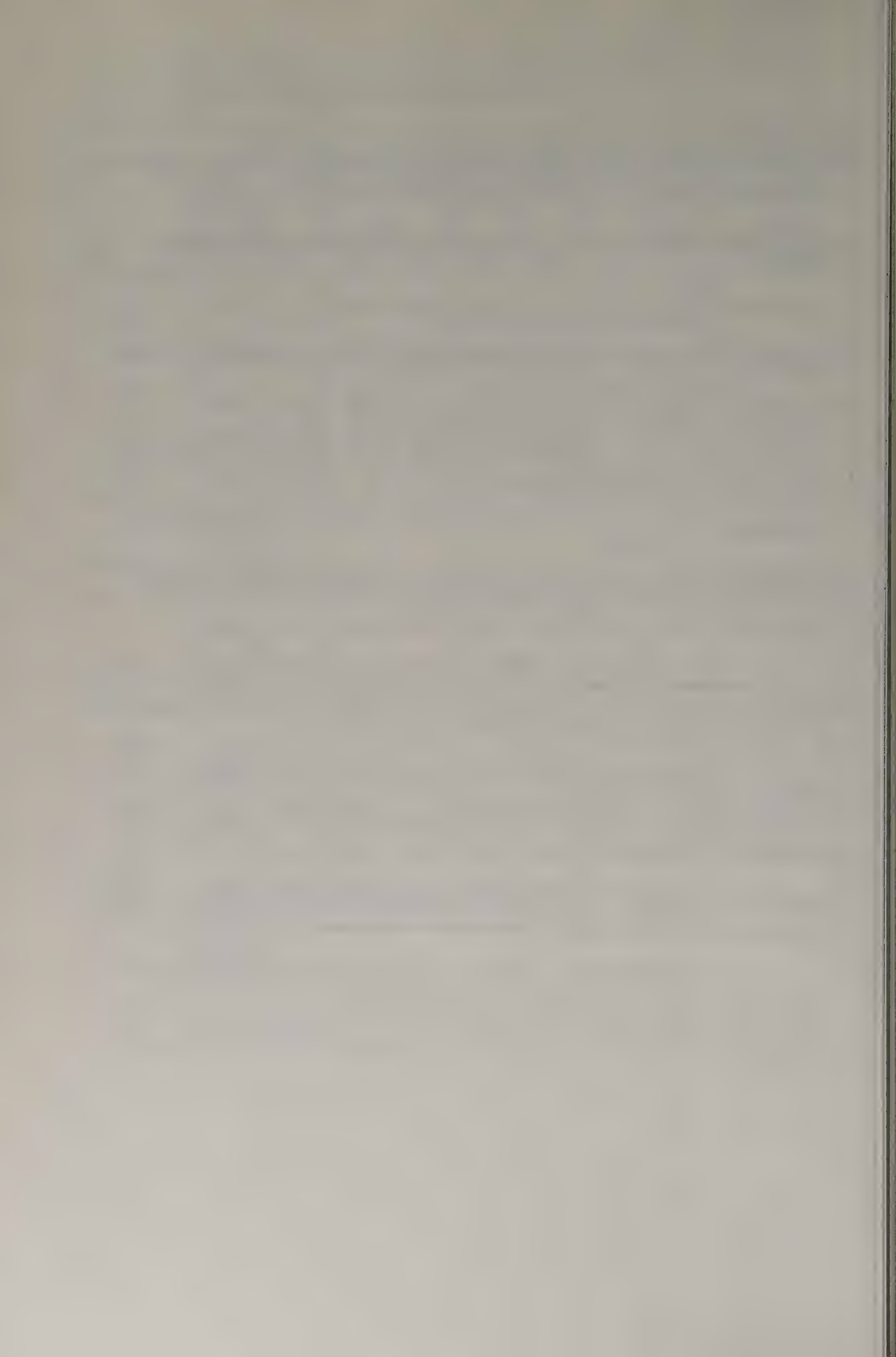
44 Sujets - Groupe N : réponse toujours normale à l'AGTT et soit normale soit limitée au MGTT.

Il s'intéresse essentiellement aux groupes DPM et DB chez qui il recherche un diabète fruste. Et il trouve que dans ces deux groupes les glycémies de l'après-midi sont plus élevées que celles du matin où le MGTT est le premier apport glucosé.

Sont surtout intéressants les résultats des groupes N et D que l'on peut étiqueter selon les critères classiques prédiabétiques et diabétiques et diabétiques francs. Chez ces malades c'est encore le premier repas qui est le plus diabétogène de la journée comme le montrent les tables 1 et 2, l'effet étant plus net dans le groupe D.

On trouve là encore des données finalement assez voisines de celles de Jarrett : plus on avance dans l'état diabétique plus le premier repas de la journée provoque de fortes hyperglycémies.

Les phénomènes fréquents d'hyperinsulinisme rencontrés au tout début de la maladie diabétique font que dans cette période (groupes DP et DPM de Roberts) l'intolérance au glucose ne provoque pas d'hyperglycémie majeure comme chez les diabétiques vrais, dont le pancréas ne fournit pas au moment opportun la quantité d'insuline voulue.



## RESUME

---

- Chez les diabétiques vrais, le premier repas de la journée provoque des glycémies plus élevées que les repas ultérieurs, même plus riches en glucides.

Ceci aussi bien chez les diabétiques de la maturité que chez les diabétiques insulino dépendants.

- Ce phénomène est la conséquence d'une résistance à l'insuline sécrétée lors du premier repas, marquée par un rapport Insuline plus élevé qu'à tout autre moment. Cette ré-  
Glucose

sistance à l'Insuline se voit chez tous les sujets, normaux ou diabétiques. Les normaux peuvent fournir en temps voulu le surcroît d'Insuline nécessaire du premier repas et gardent une glycémie normale à l'assimilation. Les diabétiques ne peuvent pas et leur glycémie s'élève.

- La période de résistance à l'insuline survient généralement le matin, mais il est important de remarquer qu'elle se décale parallèlement au premier repas si celui-ci est retardé. De sorte que le phénomène prépondérant est bien une résistance à l'Insuline lors du premier repas qui suit le jeûne de la nuit.



### CHAPITRE III

---

#### MECANISME DE L'AGGRAVATION DU DIABETE DANS

---

#### LES PREMIERES HEURES DE LA MATINEE

---

Il s'agit donc d'expliquer le rythme nycthéméral dans la tolérance au glucose, le rapport Insuline élevé lors du premier repas. Les explications proposées sont les suivantes :

##### 1) Le rôle des anticorps anti-insuline évoqué par certains (Revue du Prat)

Il semble peu probable : le phénomène a lieu aussi bien chez les sujets normaux, que chez les diabétiques non traités par l'insuline.

##### II) Rythme nycthéméral dans l'absorption intestinale du glucose

En effet, beaucoup des épreuves réalisées sont des épreuves orales, et il se pourrait qu'il existe un rythme dans l'absorption intestinale des glucides.

Mais alors on ne peut pas interpréter les résultats de Freinkel ni ceux d'Azerad : qu'elle qu'en soit l'heure, le premier repas est le plus diabétogène. Il semble devoir cette propriété au fait qu'il est le premier repas.

Au demeurant, plusieurs travaux (1) (75a) montrent :

- 1°) -qu'il n'existe aucune variation diurne de l'absorption du glucose.
- 2°) -qu'il n'y a non plus de rythme circadien dans la sécrétion des hormones intestinales.

##### III) Eventuel stockage de l'insuline pendant la nuit.

Telle est l'hypothèse soulevée par Rigas. Si la plus grande réponse insulinienne se produit après le repas du matin, c'est dit cet auteur en raison de ce que pendant la nuit le pancréas a accumulé de l'Insuline. Le pancréas ne peut se comporter de



débit de la sécrétion d'insuline est proportionnel à la quantité de glucose sanguin qui traverse le pancréas. Comment comprendre un rapport  $\frac{I}{G}$  plus élevé le matin ?

Le pancréas est parcimonieux : il répond à une stimulation proportionnellement à l'intensité de celle-ci, il libère d'insuline ce qui est nécessaire et suffisant. Ni trop ni trop peu. Il y a plusieurs preuves de cette proportionnalité entre Insuline libérée et richesse du repas (17-56-77b).

#### IV) Maintien de l'activité de l'insuline libérée.

Malherbe évoque cette explication : le rapport  $\frac{I}{G}$  est plus élevé lors du premier repas que lors des suivants parce que l'insuline sécrétée lors du premier repas quitte rapidement le courant sanguin pour gagner les liquides interstitiels où sa demie vie est plus longue que dans le sang (Hill). De sorte que lors du repas suivant, cette insuline encore active joue son rôle et le pancréas n'a qu'à la supplémenter légèrement pour arriver à une assimilation glucidique satisfaisante.

L'explication de Malherbe est évidemment séduisante. Elle peut rendre compte des faits observés quand il y a stimulation pour un premier repas. Cependant cette interprétation est difficilement recevable quand il n'y a pas stimulation comme dans les expériences de Freinkel lors du jeûne total.

On peut encore trouver des arguments contre cette explication : ainsi Yalow (108) montre que la vitesse à laquelle l'insuline disparaît du plasma est constante in vivo, indépendante de sa concentration. Cette indépendance vis à vis de la concentration plasmatique indique que la sortie de l'Insuline du plasma n'est pas un mécanisme passif, purement physique. Dès lors même si la concentration est forte lors du premier repas, cela n'entraîne pas que la concentration extra cellulaire sera forte.

De plus, même si la  $\frac{1}{2}$  vie de l'insuline s'allonge dans les liquides extra cellulaires elle n'est que de 30' dans le sang. Même si elle double, cela n'est pas suffisant pour expliquer les résultats que nous avons examinés, où il s'écoule entre les deux repas jusqu'à cinq heures de temps !

#### V) Rythme intrinsèque de la sécrétion d'insuline.

Si le rapport  $\frac{I}{G}$  est élevé le matin plus qu'à tout autre moment, c'est que pour une raison qui lui est propre, le pancréas secrète plus d'insuline le matin, indépendamment de toute stimulation.



Il existerait un rythme intrinsèque de la sécrétion d'insuline, comme on l'a déjà montré pour le cortisol par exemple. Les expériences de Lestrade et Deschamps, comme celles de Freinkel ne font pas de doute : le pancréas fabrique plus d'insuline le matin que le soir.

Mais est-ce bien là le *primum movens* de l'effet que nous tentons d'expliquer ? Est-ce que de lui même le pancréas est plus actif le matin, ou bien est-ce qu'il sécrète plus d'insuline le matin parce qu'il y est contraint. Le rythme nycthéral dans la sécrétion d'insuline serait alors conséquence et non pas cause.

Selon Deschamps et Lestrade, leur expérience n'établit pas indiscutablement un rythme intrinsèque dans le fonctionnement du pancréas endocrine.

Les expériences de Freinkel sont plus convaincantes, mais elles n'affirment nullement la primauté du Pancréas, comme nous l'avons déjà signalé. Bien sûr on peut faire le rapprochement avec les constatations histologiques de Halberg, cité par Deschamps (26) qui constate un rythme circadien dans les mitoses des cellules de pancréas immature, ou celles de Hellman et Helleström (45) qui constatent des variations journalières dans la taille des noyaux de cellules du pancréas de rat (animal qui a aussi un rythme circadien dans la tolérance au glucose (10-75 b). Mais il n'y a pas de lien serré entre ces phénomènes. Ce n'est qu'un rapprochement.

On ne peut pas éliminer purement et simplement une telle explication, mais elle reste insuffisante à rendre compte de tous les résultats que nous avons relevé.

D'abord les premier repas donnés l'étaient à des heures très variables : entre 6 et 9 heures 30 . Si l'explication vaut pour les tests de 6 heures, elle ne vaut probablement pas pour ceux de 9 heures 30. La période supposée d'hypersécrétion n'est pas indéfiniment extensible.

Et puis, comment expliquer le décalage du  $\frac{I}{G}$  élevé parallèlement au premier repas que constatent Azerad et Jarrett.

Enfin, elle n'explique pas non plus le rapport  $\frac{I}{G}$  des diabétiques totalement insulino privés.

#### VI) Le taux des a. gras libres et les corps cétoniques

Cette explication est souvent proposée, faisant référence à l'hypothèse de Randle (84) du "cycle glucose - a. gras" basée sur antagonisme entre la consommation cellulaire du glucose et celle



des a.gras libres : l'augmentation des a.gras libres (et des corps cétoniques) inhibe la pénétration du glucose et la glycolyse tandis que l'alimentation glucidique réduit la captation des AGL en diminuant leur libération du tissu adipeux.

Mais cette explication se heurte à des difficultés. Si on regarde les courbes de Malherbe par exemple, qui dose simultanément les AGL, la glycémie et l'insulinémie, on constate que régulièrement c'est au moment où les AGL sont les plus bas que la glycémie et l'insulinémie (et le rapport  $\frac{I}{G}$ ) sont les plus élevés.

On ne trouve pas un taux élevé d'AGL au moment opportun. Il a monté pendant la nuit mais il chute le matin.

Le taux des AGL nous paraît devoir entrer dans une tentative d'explication plutôt comme témoin du métabolisme de type catabolique qui s'est épanoui dans la nuit que comme responsable direct de l'intolérance matinale au glucose.

## VII) Les interactions hormonales

C'est aussi une explication souvent proposée, et qui a évidemment une grande force. Mais l'effet des différentes hormones intervenant sur le métabolisme glucidique ne mène pas à une compréhension cohérente et totale de l'effet que nous cherchons à comprendre. Leur taux sanguin "actuel" n'est pas toujours capable d'expliquer les résultats obtenus.

1) - S T H. Certes l'H.Somatotrope, hyperglycémiant et facteur de résistance à l'insuline montre des pics nocturnes (105-82-41) en rapport avec le sommeil profond (vagues lentes à l'EEG) mais (82) Quabbe montre qu'il n'y a pas de corrélation entre ces pics nocturnes et les variations de la glycémie, des AGL ou de l'insulinémie. De plus le matin le taux de STH est redescendu.

D'ailleurs, comment expliquer la résistance à l'Insuline lors du premier repas lorsque celui-ci est décalé, se situant au-delà de midi.

Sensi élimine aussi la responsabilité de la STH.

Johansen (41-53-54) suit la STH pendant 24 heures chez de jeunes diabétiques et montre que s'ils ont des pics de STH, c'est soit deux heures après les repas ce qui devrait donner un effet inverse au notre, soit le soir et la nuit.

2) - CATECHOLAMINES. On sait que l'adrénaline est diabétogène. L'injection d'Adrénaline élève la glycémie. Il s'agit là de l'effet glycogénolytique de cette substance. L'adrénaline intervient aussi au niveau des îlots de Langerhans.



Le rôle hyperglycémiant des catécholamines par augmentation de la glycogénolyse grâce à l'intermédiaire de l'AMP cyclique est bien établi (27). Leur rôle freinateur de la sécrétion d'insuline est aussi bien prouvé (63-67-81-72-14-83-36). Loubatières (67-72) par exemple montre dans un travail détaillé que l'adrénaline (plus que la noradrénaline) inhibe la sécrétion d'insuline et que cette action est :

- immédiate et intense même à doses très faibles, physiologiques, et qu'elle dure tout le temps que l'adrénaline est perfusée, la remontée se faisant après cessation dans les 15' qui suivent.
- indépendante, aux doses utilisées d'une diminution de débit dans l'art. pancréatique, qui reste quasi constant.
- due essentiellement à l'action sur les récepteurs, les récepteurs étant peu intéressés (ils auraient au contraire un léger effet stimulant de la sécrétion d'Insuline)

Mais le rythme circadien de la catécholaminémie montre (15) un maximum à 15 heures qui ne correspond pas à l'heure d'hyperglycémie maximum.

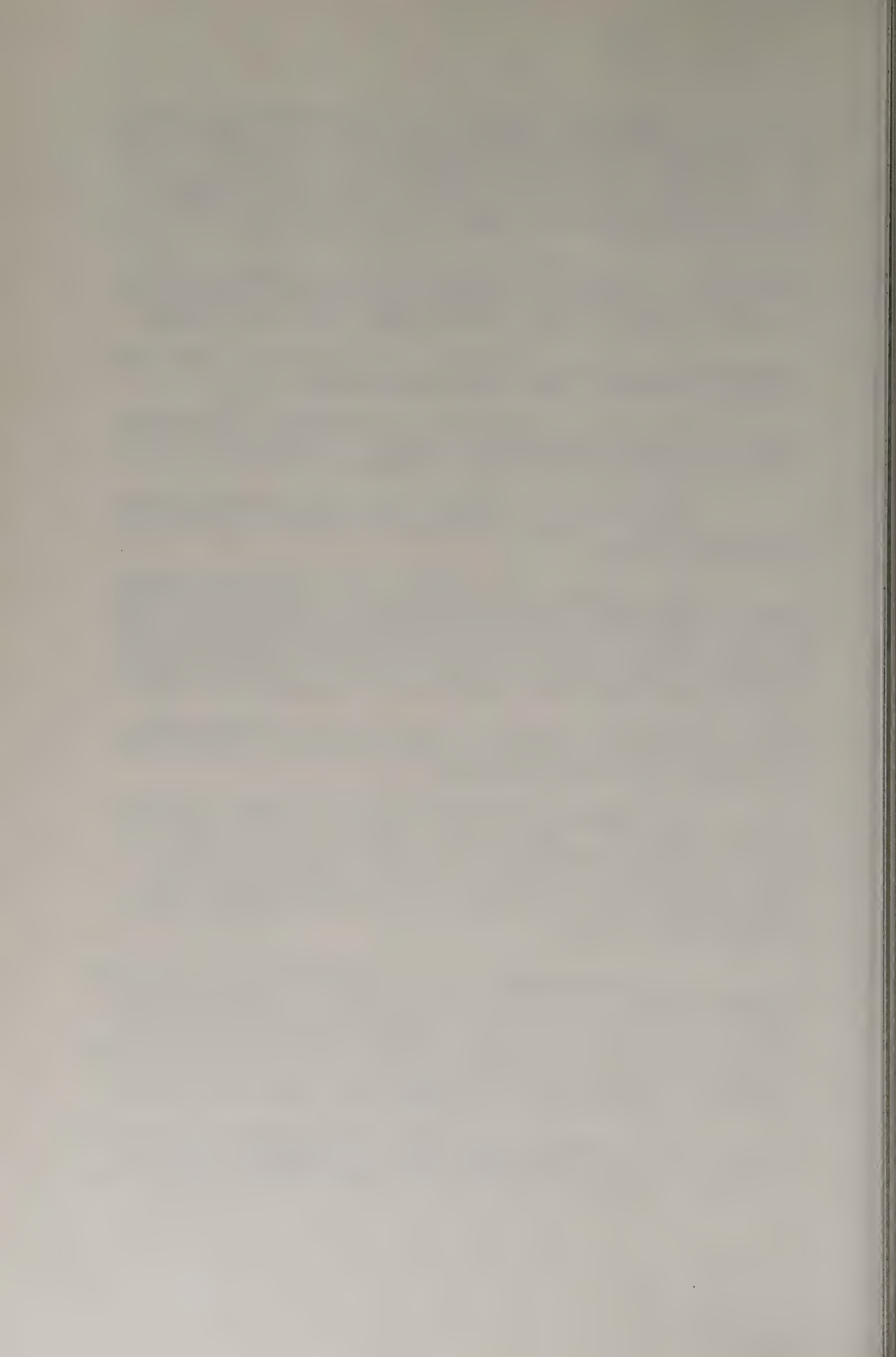
Par ailleurs, Porte (81-63) montre que si l'adrénaline inhibe la sécrétion d'Insuline, son effet est subtil : elle inhibe sélectivement la sécrétion glucidique rapide. Par contre elle n'a aucun effet inhibiteur lorsque, la stimulation glucidique est prolongée. Si par exemple on voulait invoquer un effet inhibiteur de l'adrénaline lors d'un second repas pour expliquer un rapport  $\frac{I}{G}$

bas à ce moment, la remarque de Porte affaiblit considérablement cette thèse puisqu'on se trouve, comme on l'a déjà remarqué dans le cas d'une stimulation prolongée.

3) - GLUCAGON. Dans une situation de jeûne, la sécrétion de glucagon est augmentée. Cette Hormone, sécrétée par les cellules langerhanssiennes, est considérée comme l'Hormone du besoin énergétique, et possède un intense pouvoir glycogénolytique, celui-là même que le clinicien met à profit pour corriger une hypoglycémie. Il n'existe aucun rythme nycthéméral dans la sécrétion de glucagon.

4) - CORTISOLEMIE. L'action hyperglycémiante du cortisol est bien connue. Il intervient en provoquant une néoglycogénèse. Celle-ci s'opère essentiellement à partir des acides animés glucoformateurs. Le clinicien connaît de longue date le Diabète diatrrogène provoqué par la prescription de médicaments comme la cortisme. De même le clinicien rencontre de temps à autre un Diabète s'inscrivant dans le cadre d'un hypercorticisme : Maladie de Cushing.

Mais là encore les concentrations plasmatiques actuelles ne permettent pas de tout comprendre. La cortisolémie certes, est à son maximum entre six heures et dix heures, et ceci pourrait ex-



plier la résistance matinale à l'insuline. Il y a là, d'ailleurs une des manières les plus convaincantes d'interpréter les expériences de Freinkel.

Mais il n'en reste pas moins que lorsque le premier repas est décalé comme dans les expériences d'Azerad et de Jarrett, la résistance à l'insuline est décalée, et le taux de cortisolémie ne peut plus expliquer l'effet.

### VIII) Conclusion

En conclusion de ce chapitre, nous dirons que bien évidemment il serait absurde de prétendre que les différents facteurs évoqués, et tout particulièrement les hormones n'ont aucune responsabilité dans la réalisation d'une résistance à l'insuline lors du premier repas.

Nous voulons simplement suggérer que les taux sanguin de ces différents facteurs ne sont pas en corrélation directe avec le phénomène de résistance à l'insuline au moment où il se produit. Les hormones interviennent sans aucun doute dans la réalisation de ce phénomène, mais leur responsabilité doit être recherchée plus subtilement, au niveau du métabolisme cellulaire.

Nous avons déjà souligné que la résistance à l'insuline lors du premier repas est en étroite relation avec le fait que celui-ci survient alors que l'organisme est en état de jeûne. C'est l'état de jeûne qui est responsable de l'intolérance au glucose. Lors du jeûne, le métabolisme cellulaire est orienté dans le sens de l'utilisation des réserves (lipides, néoglucogénèse). Cela suppose l'intervention d'un certain nombre d'Enzymes spécialisées. Survient le premier repas glucidique. Il stimule la sécrétion d'Insuline qui a certes un effet immédiat (Pénétration cellulaire du glucose par exemple). Mais cet effet est faible, incapable d'assurer une assimilation complète du glucose car les agents de cette assimilation ne sont pas en place. Il faut d'abord réprimer les enzymes précédents, stopper leur synthèse et fabriquer un nouveau stock d'Enzymes différentes, capables de guider le métabolisme glucosé. Cela ne se fait pas instantanément. Il y a une certaine inertie à vaincre, le glucose demeure donc dans le sang et continue à stimuler la synthèse d'insuline qui est l'un des moyens de ce changement d'orientation métabolique. L'insulinémie s'élève et finit par vaincre la résistance cellulaire en réprimant les Enzymes de la néoglycogénèse, en induisant les Enzymes de la glycolyse et des autres voies d'utilisation du glucose (voie des pentoses, lipo-synthèse...). Lorsque la nouvelle "machinerie" est mise en place, le glucose peut s'écouler normalement dans les voies métaboliques qui lui sont habituelles.

Cette "machinerie" d'utilisation glucosée fonctionne tant que rien ne la contraint à céder le pas. Si la seconde prise



alimentaire survient pas trop longtemps après, la charge glucosée arrive dans un milieu tout prêt à la recevoir, où tous les canaux d'écoulement sont ouverts. De sorte qu'il suffit de peu d'Insuline qui, par son action immédiate fait disparaître le sucre.

Cette façon d'envisager les faits permet de comprendre la plupart des résultats que nous avons collectés.

On peut aussi comprendre les résultats de Freinkel lors du jeûne total dans cette optique, en faisant appel au rythme circadien de la cortisolémie. Le cortisol en effet induit dans les cellules la formation des Ez cataboliques responsables de la néo-glucogénèse, la lipolyse, la fonte musculaire. Il aggrave périodiquement la situation de jeûne de celles-ci, avec un maximum dans les premières heures de la matinée. L'effet de la cortisolémie sur la tolérance glucidique est peut-être encore aggravé par l'intermédiaire de la déplétion potassique. On connaît les interférences puissantes et nombreuses entre le métabolisme du potassium et celui du glucose (30-59-68-57). On sait que :

- une charge en potassium améliore la tolérance glucidique.
- le potassium favorise la sécrétion d'Insuline.
- une déplétion potassique (même sans hypokaliémie) détériore la tolérance au glucose.
- l'hypokaliémie inhibe la sécrétion d'Insuline.

Or Azerad a montré que l'élimination urinaire du potassium suit un rythme parallèle à celui du cortisol avec maximum le matin. Gordon a montré qu'il existait de plus un rythme circadien dans la sécrétion avec maximum à 8 heures.

L'explication que nous mettons en avant de la résistance à l'insuline, fondée sur un changement d'orientation du métabolisme cellulaire est bien sûr hypothétique et il est difficile d'en fournir les preuves irréfutables. Elle se rapproche beaucoup du phénomène décrit sous le nom de "diabète de jeûne", connu depuis CL. Bernard.

On peut la soutenir de quelques arguments :

- La preuve n'est plus à faire que les différentes hormones, et tout particulièrement l'insuline et le cortisol, n'ont pas seulement un effet immédiat et rapide sur les voies métaboliques où ils ont impliqués, mais encore un effet à "long terme" par l'intermédiaire d'une action sur le fonctionnement des Enzymes sur leur synthèse, voire sur le fonctionnement des gènes (76-79-78-107-Karlson-Hechter). L'insuline par exemple ne provoque pas seulement une hypoglycémie rapide, mais ouvre toute une série de possibilités d'utilisation du glucose en :



- stimulant la synthèse de glucokinase (79)
- stimulant la synthèse de glycogène
- stimulant la synthèse de synthétase
- jouant très probablement un rôle de répresseur génétique du cortisol (Wéber)
- stimulant la synthèse des ribosomes
- stimulant la synthèse des Ez impliqués dans la synthèse des a. gras.
- stimulant la synthèse phosphofructokinase et de la pyruvate kinase.

De même le cortisol qui modifie l'activité et stimule la synthèse de nombreux enzymes par action sur les RNA messagers et sans doute sur les gènes. Comme exemple on peut citer la phosphoénolpyruvate carboxykinase (78) dont la cortisone stimule la production. On sait le rôle primordial de cet enzyme dans la synthèse du glucose à partir du pyruvate; spécialement importante lors de la néoglycogénèse (POLONOVSKI)

D'autre part, on peut noter que Philippe (78) démontre nettement l'existence d'un rythme circadien dans la concentration des cellules hépatiques en Phosphoénol pyruvate carboxykinase chez la souris (dont on sait qu'elle a un rythme circadien de la tolérance au glucose).

Enfin R.A. Jackson (48) de Londres, a publié dans une étude récente des résultats qui montrent de manière très convaincante que l'état de jeûne est responsable de l'intolérance au glucose, et que cette action se fait par le biais d'un modelage de l'activité métabolique. Le travail de Jackson précise en outre que ce modelage intervient de façon prépondérante au niveau du foie. Jackson explore la tolérance glucidique de treize sujets normaux de vingt à quarante sept ans en suivant la glycémie et l'insulinémie consécutives à l'ingestion d'une charge glucosée prise le matin à jeûn. Cette épreuve est réalisée :

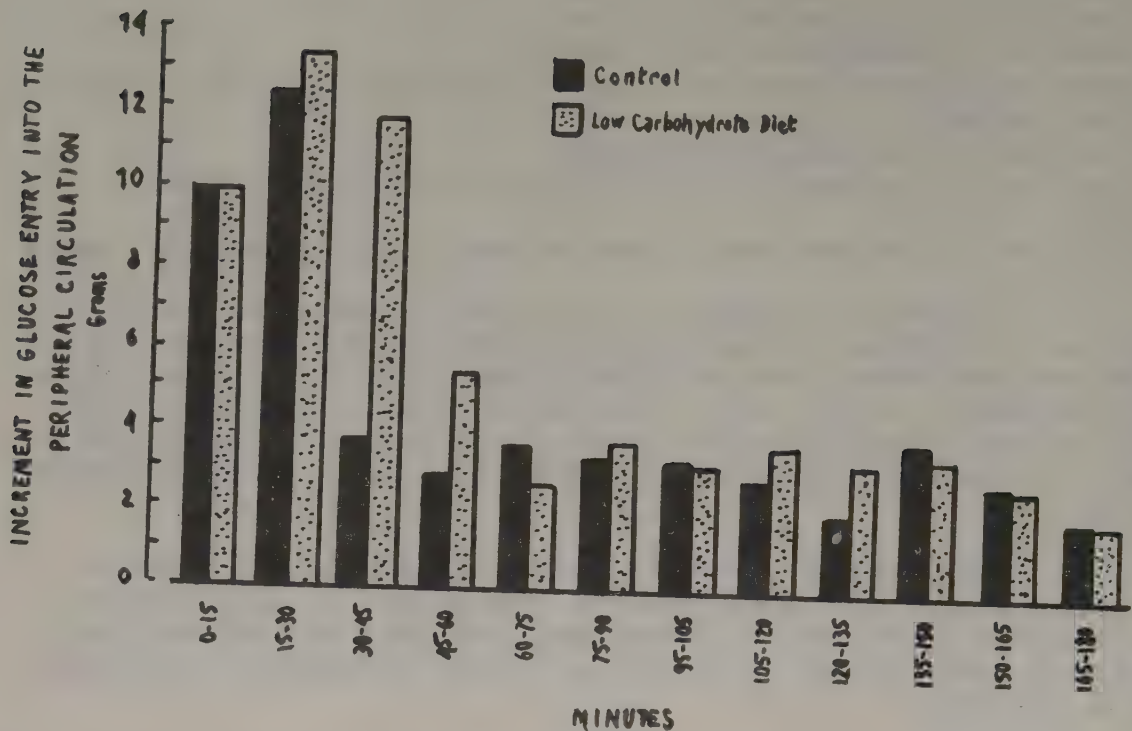
- après un régime normal (220 grammes de glucides par jour) dans les cinq jours précédents.

- après un régime hypocalorique sévère dans les sept jours précédents (28,3 grammes de glucides par jour)

Il mesure également, en utilisant la technique de Butterfield la captation de glucose dans l'avant bras (Forearm Glucose Uptake : FGU). L'auteur trouve qu'après un régime hypocalorique :

- La tolérance au glucose est faible (Diabète de jeûne)
- La stimulation glucosée provoque une décharge insulini- que retardée mais prolongée.
- La résistance à l'insuline augmente : le rapport  $\frac{FGU}{I}$

# Travaux de Jackson



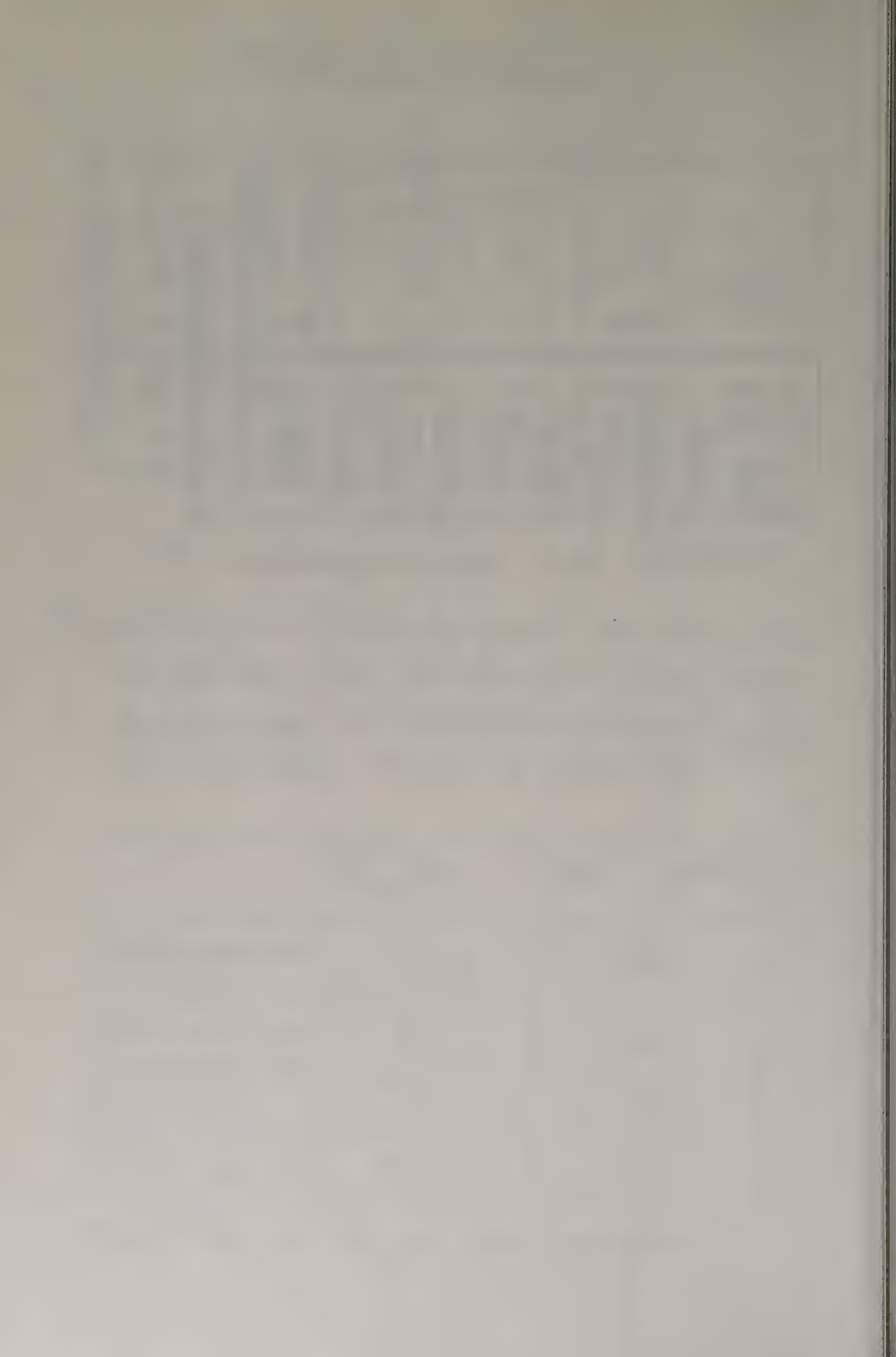
Augmentation de l'entrée du glucose dans la circulation périphérique lors de l'absorption d'une charge glucosée après un régime normal dans les jours précédents (■), et après le jeûne (▤)

|                                            | Après régime normal | Après le jeûne |
|--------------------------------------------|---------------------|----------------|
| Captation périphérique du glucose          | 47,9 g              | 50,4 g         |
| Restant dans l'"espace glucose" après 180' | 2,9 g               | 14,1 g         |
| Perte urinaire                             | 0                   | 1,0 g          |
| Glucose piégé par le foie                  | 49,2 g              | 34,5           |

Répartition des 100 g de glucose absorbés

|                                                        |        | Minutes |          |           |         |
|--------------------------------------------------------|--------|---------|----------|-----------|---------|
|                                                        |        | 0 - 60  | 60 - 120 | 120 - 180 | 0 - 180 |
| $\frac{\Delta \text{Insuline}}{\Delta \text{Glucose}}$ | Normal | 0,85    | 1,19     | 1,54      | 1,06    |
|                                                        | Jeûne  | 0,47    | 0,72     | 0,76      | 0,66    |
| $\frac{\Delta \text{F6U}}{\Delta \text{Insuline}}$     | Normal | 9,76    | 12,94    | 15,82     | 11,68   |
|                                                        | Jeûne  | 13,35   | 7,79     | 9,40      | 8,73    |

Analyse de la tolérance au glucose basée sur  
 l'utilisation des aires d'augmentation :  $\Delta$

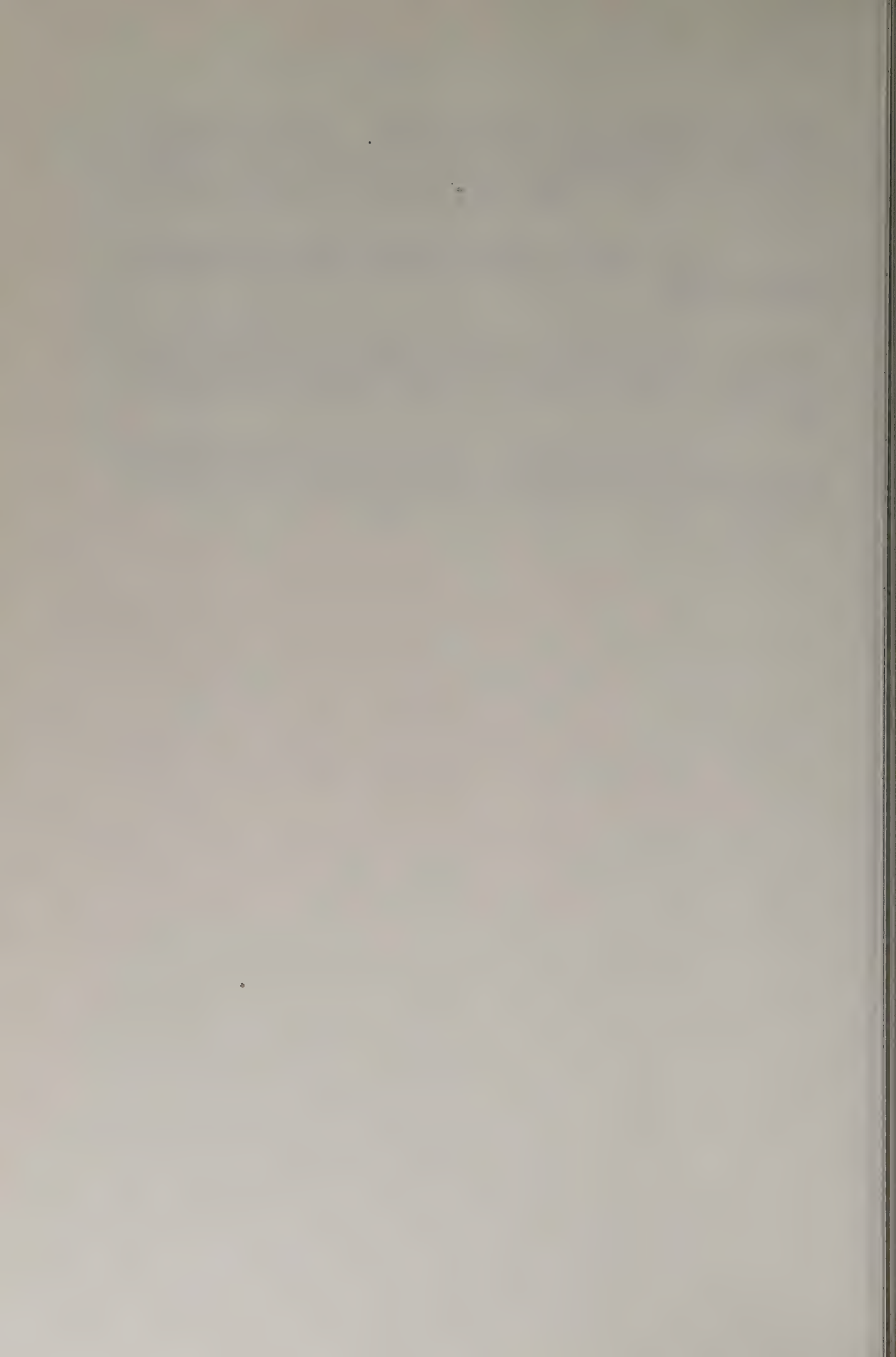


est significativement plus bas après jeûne ( désigne les aires de paramètres correspondants). Mais le résultats le plus intéressant de Jackson est que le jeûne ne modifie pas la captation périphérique du glucose : le FGU reste identique avant et après la restriction.

Si la captation périphérique du glucose n'est pas changée par le jeûne, quel est donc le facteur responsable de l'intolérance au glucose ?

Calculant alors le destin de la charge glucosée, l'auteur montre que c'est le foie qui, après le jeûne ne sait plus retenir le glucose. Le jeûne retarde la captation hépatique de celui-ci et après son absorption intestinale il se répand dans l'"espace glucose".

Jackson montre enfin que le défaut dans la captation hépatique du glucose est en relation avec la baisse d'activité de la glucokinase hépatique observée lors du jeûne.



## RESUME

Pour expliquer l'élévation du rapport  $\frac{I}{G}$  le matin, témoin d'une période de résistance à l'Insuline à ce moment les différents auteurs avancent plusieurs hypothèses :

- Stockage de l'Insuline pendant la nuit
- Maintien de l'activité de l'Insuline libérée
- Rythme intrinsèque de la sécrétion d'Insuline
- Taux des a.gras libres circulants
- Interactions hormonales

Le jeu des interactions hormonales est certainement le facteur le plus décisif. Mais il serait vain de vouloir expliquer les faits en tenant compte seulement des concentrations plasmatiques des différentes hormones et de leur action immédiate. Il faut comprendre leur action en tant qu'agents du modelage de l'équipement Eztique des cellules. Elles contribuent à imposer à celui-ci un rythme nycthéméral, qui oriente périodiquement le métabolisme dans le sens de l'utilisation des réserves pendant le jeûne nocturne puis dans le sens de l'utilisation des réserves pendant le jeûne nocturne puis dans le sens de l'utilisation du glucose (le jour). C'est finalement l'état de jeûne de la nuit qui est responsable de l'intolérance à l'insuline le matin.



## CHAPITRE IV

---

### LE DIABETE DE JEUNE

---

L'explication de la résistance matinale à l'Insuline que nous évoquons dans le chapitre précédent est assez proche du phénomène de "diabète de jeûne" connu depuis Cl. BERNARD. Nous voudrions en rappeler quelques aspects.

#### 1) Les observations cliniques.

Le clinicien doit, en présence d'un diabétique léger rechercher systématiquement s'il ne peut s'agir d'un faux Diabète engendré par le jeûne : un régime très réduit en HGO provoqué chez le sujet normal 1 perturbation de l'épreuve d'HGOP avec éventuellement glycosurie.

On doit à H. Chimènes (Paris) (16a) une étude complète de ce très intéressant trouble de la glycorégulation induit par la carence en HGO. On peut rappeler utilement ici quatre observations cliniques rapportées par cet auteur.

#### 1ère Observation :

Mme MERCEDES V... âgée de 63 ans est adressée au Docteur Chimènes en 1964 avec le diagnostic de Diabète sucré. En 1965 un examen systématique avait révélé l'existence d'une glycosurie chez cette patiente. La glycémie était à 1,52 gramme. Bien que pesant un poids normal (64 kg pour 1,65m) on considère Mme V... comme porteuse d'un "Diabète d'obèse". Elle est mise à un régime très restrictif. Cinq mois plus tard son poids est de 52 kg. Elle consulte un diabétologue qui note en faveur du diabète trois signes : une cataracte, obésité antérieure, édentation totale. Mais la cataracte est unilatérale, siège sur un oeil atteint d'un traumatisme, l'obésité antérieure n'existe que dans l'imagination de la malade puisqu'elle ne pesait que 66 kg, l'édentation n'est pas la conséquence d'une pyorrhée mais d'altérations dentaires "proprio sensu". De sorte que tous ces signes n'ont plus aucune valeur. Il y a par contre des éléments contre le diagnostic de Diabète : aucun antécédent personnel, ce "Diabète" fut "découvert" alors qu la malade se croyant obèse s'était mise à un régime très restrictif (60 grammes de glucides environ par jour et à une période où elle souffrait de douleurs abdominales avec diarrhée grasse et abondante qui a duré quelques semaines (En rapport avec une lithique biliaire). On pratique alors :

- Une nouvelle épreuve d'HGO provoquée après un régime



riche en glucides : 300 grammes par jour pendant au moins trois jours avant l'épreuve. La courbe est rigoureusement normale.

- Une épreuve de Conn dans les mêmes conditions. Elle est aussi parfaitement normale.

Le diagnostic de Diabète est alors récusé, on conseille à la malade de manger "comme tout le monde". Par prudence les urines sont testées au Clinistix au début. De nouvelles épreuves sont pratiquées dans les mois qui suivent, elles restent parfaitement normales. Cette personne est suivie depuis plusieurs années et il n'a plus jamais été question ni de glycosurie, ni de glycémie élevée.

## 2ème Observation :

M. Pierre S... 59 ans consulte son médecin en Janvier 1956 car il se sent fatigué, les jambes lourdes, sans appétit. Une prise de sang est pratiquée. Elle montre une glycémie à 1,30 grammes (Méthode de BAUDOUIN). M. S.. est déclaré diabétique et mis à un sulfamide hypoglycémiant pour quinze jours et au régime sans sucre ni farine. La fatigue persiste, le poids fléchit de 6 kg, la glycosurie ne disparaît pas. Une HGO est alors pratiquée et montre :

|          |       |       |       |       |       |       |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| à jeûn : | 30'   | 60'   | 90'   | 120'  | 150'  | 180'  |
| 142 :    | 223 : | 218 : | 146 : | 135 : | 120 : | 110 : |

Il semble ne pas y avoir doute : M. S.. est diabétique. Il est alors adressé dans un service spécialisé avec demande expresse de poser des indications thérapeutiques pour ce cas difficile.

On demande à ce sujet neurotonique, sans antécédents personnel ni familial, qui n'a jamais pesé plus de 62 kg pour 1,69 m de reprendre un régime riche en glucides pendant trois jours. Une nouvelle HGCP pratiquée ensuite donne les chiffres suivants :

|          |       |       |       |      |      |      |
|----------|-------|-------|-------|------|------|------|
| à jeûn : | 30'   | 60'   | 90'   | 120' | 150' | 180' |
| 90 :     | 156 : | 124 : | 114 : | 86 : | 86 : | 96 : |

Pas de glycosurie pendant l'épreuve.



On recommande à M. S.. de mener une vie normale, de consommer une ration glucidique normale. Tout signe de Diabète a disparu, toutes les épreuves de contrôle pratiquées depuis furent normales, y compris le test de Conn.

### 3ème Observation :

M. Paul T..., 63 ans, consulte en Février 1967 son médecin. Il est fatigué, surmené. On lui trouve une glycosurie. Sa glycémie est à 1,30 gramme. Aussitôt est prescrit un antidiabétique oral, et un régime évalué rétrospectivement à 1200 calories (dont moins de 60 grammes d'HCO). Rapidement il se sent de plus en plus fatigué, il a des vertiges, des céphalées, de sorte qu'il arrête la prise de médicaments, mais continue son régime. En trois mois, le poids chute de 62 kg (taille : 1,65 m) à 54 kg. On demande à M. T.. de reprendre un régime normal avant de pratiquer une HGOP. Celle-ci montre :

|        |   |     |   |     |   |     |   |      |   |      |   |      |
|--------|---|-----|---|-----|---|-----|---|------|---|------|---|------|
| à jeûn | : | 30' | : | 60' | : | 90' | : | 120' | : | 150' | : | 180' |
| 120    | : | 186 | : | 148 | : | 124 | : | 114  | : | 86   | : | 96   |

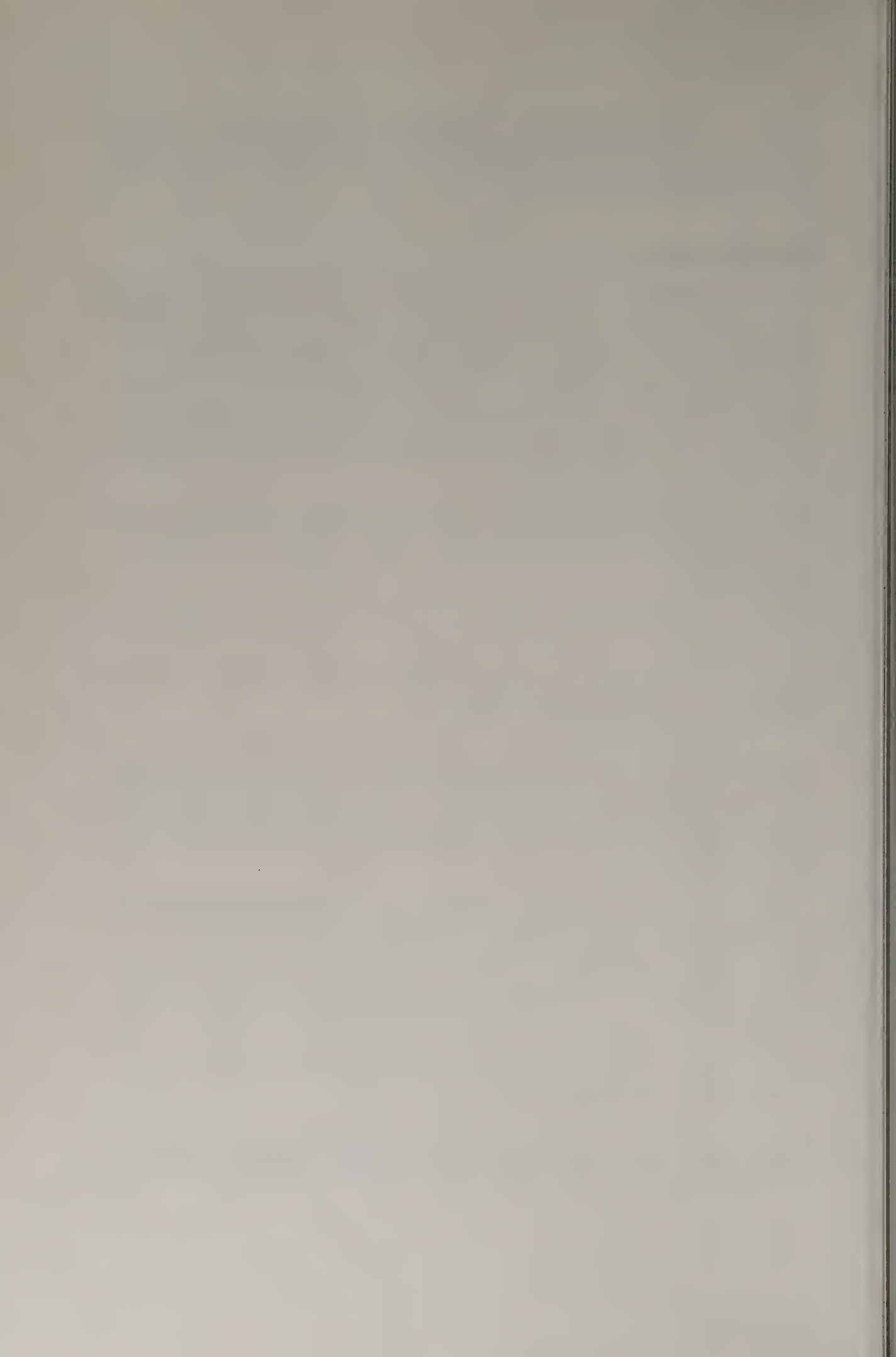
glycosurie positive pendant l'épreuve.

Ces chiffres sont encore suspects de Diabète. Mais en interrogeant le malade on s'aperçoit qu'il n'a pas "osé" reprendre un régime normal avant l'épreuve, et a continué de se refuser sucre, sucreries, farineux. On s'efforce de rassurer cet homme, de le persuader qu'il est inutile de se restreindre. Trois mois après, il a mangé normalement et son HGOP est la suivante :

|        |   |     |   |     |   |     |   |      |   |      |   |      |
|--------|---|-----|---|-----|---|-----|---|------|---|------|---|------|
| à jeûn | : | 30' | : | 60' | : | 90' | : | 120' | : | 150' | : | 180' |
| 104    | : | 142 | : | 106 | : | 92  | : | 72   | : | 90   | : | 98   |

Pas de glycosurie pendant l'épreuve.

Tout va très bien jusqu'en Juin 1968 où fatigué par une année difficile il consulte à nouveau un médecin qui lui conseille à nouveau de ne "pas trop manger de sucres ni de féculents", conseil



qu'il suit. Il demeure fatigué, a des vertiges. Il revoit ce médecin qui cette fois le met à un régime de famine, moyennant quoi il perd 5 kg et montre une HGOP à nouveau pathologique.

|          |     |   |     |   |     |   |      |   |      |   |      |
|----------|-----|---|-----|---|-----|---|------|---|------|---|------|
| à jeûn : | 30' | : | 60' | : | 90' | : | 120' | : | 150' | : | 180' |
| 134 :    | 182 | : | 176 | : | 132 | : | 92   | : | 90   | : | 102  |

Glycosurie positive.

Ce résultat est une preuve supplémentaire que M. T..., n'est pas diabétique. Mais le patient se veut absolument diabétique, il craint une erreur de jugement, et continuera à se refuser les plaisirs de la table qui pourtant lui assureraient une bonne santé.

#### 4ème Observation :

Melle Em. C... 61 ans consulte en 1968 un guérisseur pour des troubles variées : elle dort mal, souffre de douleurs multiples, a des céphalées. Le dosage diabète est formulé sans dosage de la glycémie ni recherche de la glycosurie. Il est ordonné à la patiente :

- de suivre un régime à base de légumes verts, de crustacés et de jus de citron.
- de séjourner sur la côte atlantique où elle trouvera l'iode qui lui est nécessaire et les crustacés dont elle doit se nourrir.

Melle C... suit scrupuleusement ces conseils et va vivre entre Mars et Juillet 1968 sur la côte Vendéenne. Elle maigrit énormément, son poids passe de 71 Kg (pour 1,75 m) à 58 Kg. Elle se décide à consulter un médecin qui fait pratiquer un dosage de glycémie et une recherche de glycosurie. La glycémie est à 2,05 grammes il y a glycosurie. Il confirme donc à Melle C... qu'elle est bien diabétique, et ajoute aux prescriptions précédentes un sulfamide hypoglycémiant.

Cinq jours après, Melle C... est en coma hypoglycémique, et elle doit être traitée par perfusion de glucosé IV.

De retour à Paris elle consulte un diabétologue qui assouplit le régime, dont la teneur en glucides est fixée à 150 grammes par jours. Melle C... sent une amélioration nette mais demeure affamée et asthénique. Quand elle consulte le Professeur Chimènes,



l'examen est négatif, aucun antécédent de diabète n'est retourné. On lui prescrit un régime très riche en glucides. Revue dix jours plus tard, elle est bien améliorée. Sa courbe d'HGDP est parfaitement normale :

|         |                |                |                |                 |                 |
|---------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| A jeûne | 3 <sup>h</sup> | 6 <sup>h</sup> | 9 <sup>h</sup> | 12 <sup>h</sup> | 18 <sup>h</sup> |
| 62      | 149            | 119            | 108            | 92              | 53              |

Pas de glycosurie.

Ces observations très significatives montre combien il est important de s'assurer d'un régime équilibré avant de pratiquer une épreuve d'HGDP. Elles mettent parfaitement en évidence la réalité du phénomène de diabète de jeûne en clinique humaine. Il n'est certainement pas illicite d'évoquer ce phénomène pour comprendre la résistance matinale à l'Insuline, puisque cette résistance survient après la plus longue période de jeûne du nyctémère.

Il n'est certainement pas illicite d'évoquer ce phénomène pour comprendre la résistance matinale à l'Insuline, puisque cette résistance survient après la plus longue période de jeûne du nyctémère.

Il reste toutefois à examiner un point particulier qui est celui de la durée du jeûne. En effet dans les observations de Chimènes, il y a toujours un jeûne prolongé qui précède les épreuves d'HGDP anormales. Un jeûne de 12 heures seulement peut-il réaliser une résistance à l'Insuline comme nous le supposons ?

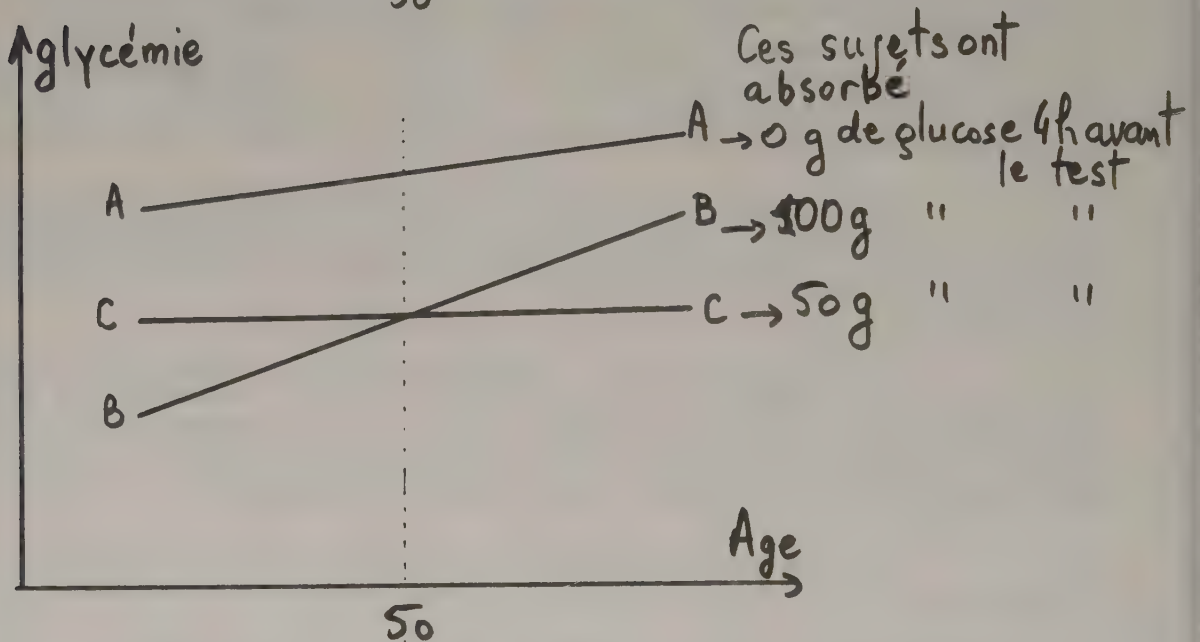
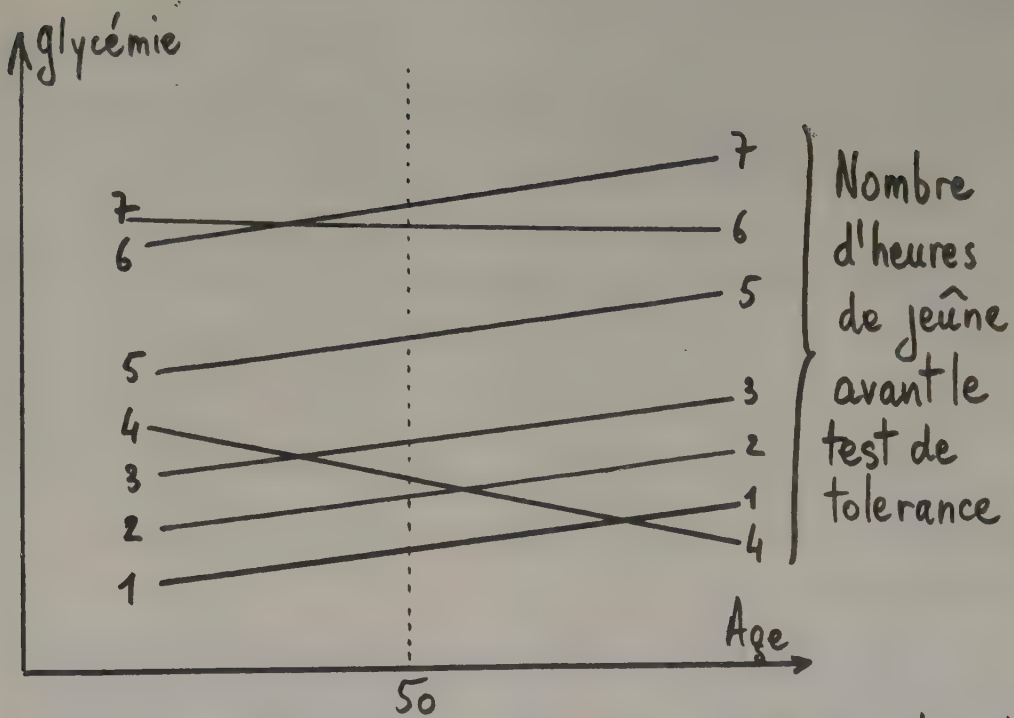
Ceci nous conduit à examiner plus en détail l'effet de la durée du jeûne sur le rapport  $\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucose}}$  témoin de la résistance à l'Insuline. Est-ce que ce rapport augmente avec la durée du jeûne ?

## II) Etude expérimentale de la perturbation de la tolérance aux HCO en fonction du jeûne.

- SENSI (23) montre qu'effectivement la résistance à l'insuline croît avec la durée du jeûne.

- HAYNER (44) rapporte encore des données analogues dans une importante étude (par le nombre de sujets). Il dose la glycémie une heure après une charge de cent grammes de glucose par os chez des sujets qui ont jeûné plus ou moins longtemps avant, ou

## Travaux de Hayner



Hayner pratique un test de tolérance au glucose qui consiste à mesurer la glycémie 1 h après une charge glucosée de 100 g. Cette épreuve est pratiquée dans différentes conditions pour mettre en évidence

- l'effet de la durée de jeûne précédant l'épreuve
- l'effet de la ration glucosée absorbée 4 h avant.

Les résultats sont classés selon l'âge des sujets testés

qui ont mangé plus ou moins quatre heures avant le test. Il obtient les résultats ci-contre :

On peut dire globalement que chez les sujets de moins de cinquante ans :

1°) plus la durée du jeûne avant l'épreuve est grande, plus le glucose est mal toléré.

2°) plus le sujet a absorbé de glucides dans les quatre heures précédant l'épreuve, mieux il tolérera le glucose.

Les variations observées au-delà de cinquante ans sont sans doute à mettre en rapport avec une obésité ou des troubles du métabolisme glucidique.

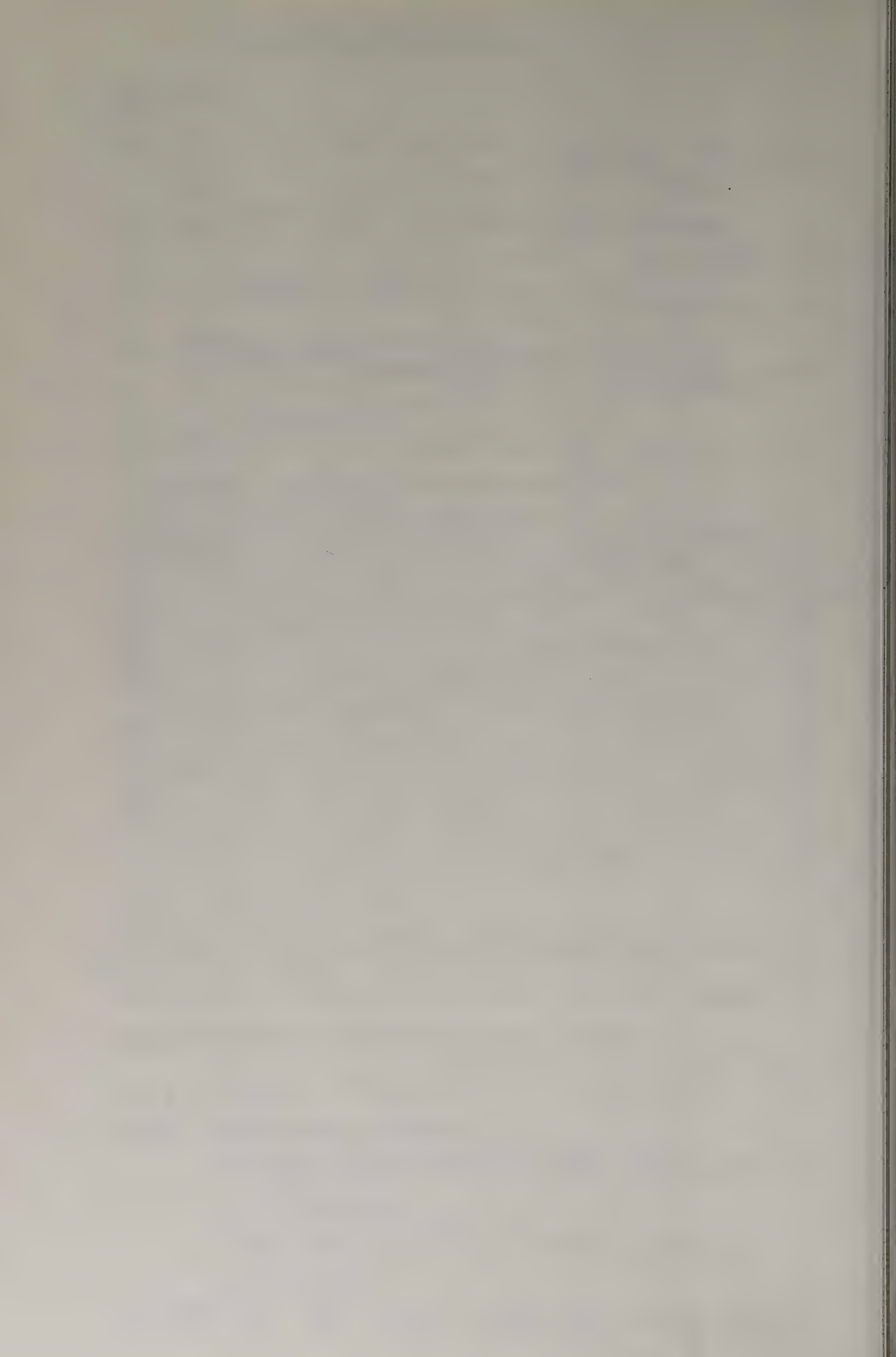
Il faut ici signaler que nous avons toutefois trouvé des expériences opposées à notre manière de voir : ce sont celles d'Abrams (1) qui explore sept hommes non diabétiques, de 20 à 30 ans, étudiés dans des conditions de vie sédentaires. Depuis quatre jours ils reçoivent quatre repas identiques à six heures d'intervalle, comportant chacun 75 grammes de glucides. Le quatrième jour on pratique chez chacun quatre tests de tolérance au glucose intraveineux (IVGTT) à 6 heures, 12 heures, 18 heures, 24 heures. Chacun commence cinq heures après le repas. L'épreuve comporte l'administration de 25 grammes de glucose IV en trois minutes quinze seconde environ. Les prises de sang sont faites 1', 2', 4', 7', et 10' après le début de l'injection puis toutes les cinq minutes suivantes pendant une heure. A partir de ces données il calcule le KG (coefficient d'assimilation périphérique du glucose, qui représente le pourcentage du glucose extra cellulaire capté par les tissus en un temps donné). Il constate alors de grandes variations selon le moment de la journée : le KG le plus bas est à 12 heures chez tous les sujets, le plus haut à 6 heures chez cinq sujets, à 24 heures chez deux autres.

On pourrait s'attendre à un résultat différent. Cependant il faut remarquer que cette étude est réalisée à l'aide du test d'IVGTT (Beaucoup moins physiologique). D'autre part le rythme alimentaire de ces sujets est très inhabituel, supprimant les "ruptures de jeûne".

La sécrétion périodique de la cortisone devient probablement ici le facteur principal susceptible de modifier la réponse à l'injection de glucose.

- Selon V. CONARD (110), le Kg s'accroît avec la durée du jeûne précédent l'épreuve d'hyperglycémie IV.

- LOEB (56) étudiant l'effet de périodes variables de



jeûne sur le métabolisme glucidique d'enfants de sept mois à deux ans trouve qu'après 12 heures et 24 heures de jeûne chez ces enfants le KG n'a pas varié (2,9 après 12 heures pour 2,7 après 24 heures)

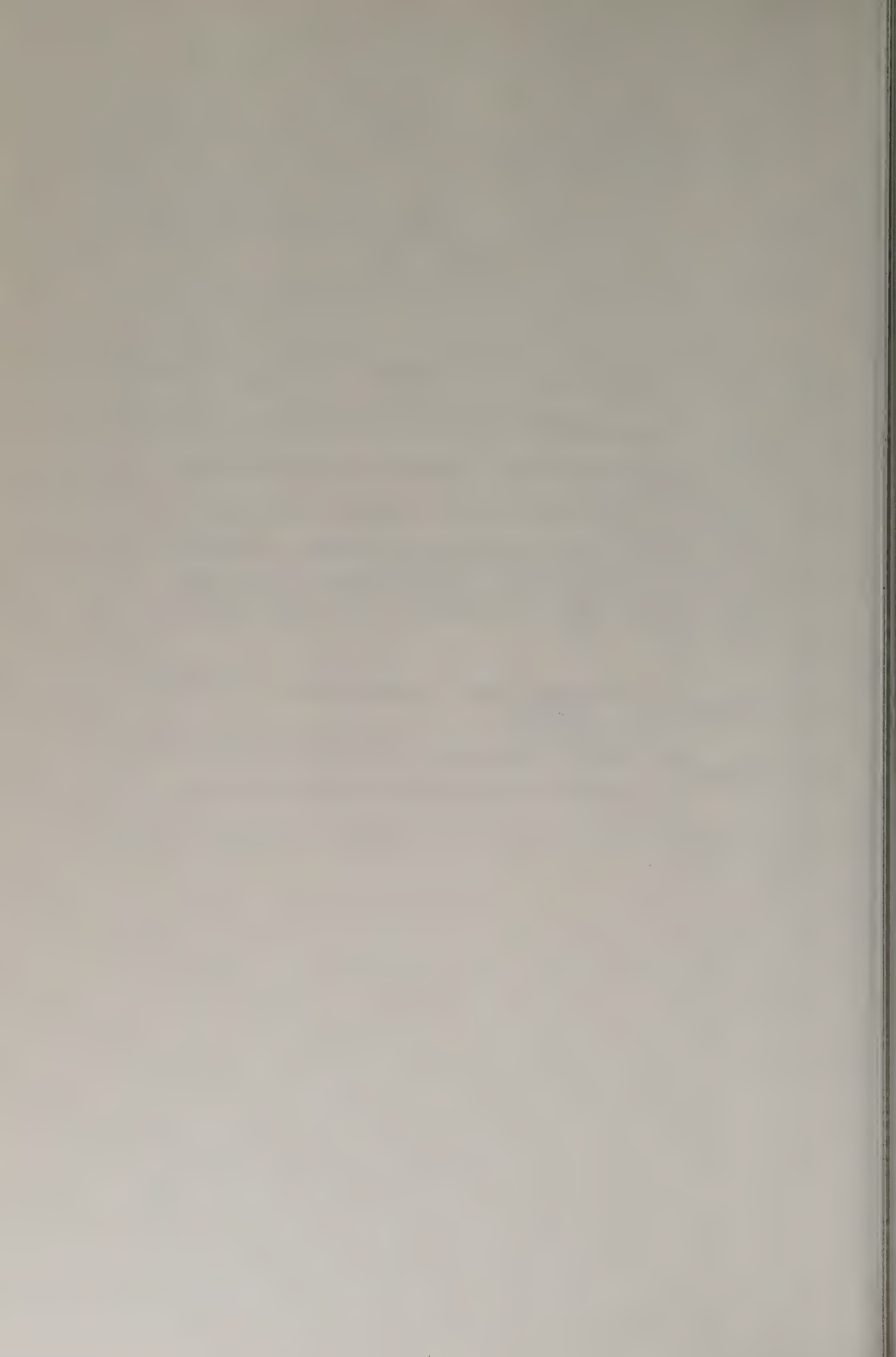
On trouve dans le travail de Loeb des données de grand intérêt relativement au rapport  $\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucose}}$  après 12 heures et 24 heures de jeûne. On note ainsi :

- après 12 heures un rapport  $\frac{I}{G}$  à 0,5 si on prend l'insuline totale  
un rapport  $\frac{I}{G}$  à 0,4 si on prend l'insuline non sup-primable.
- après 24 heures un rapport  $\frac{I}{G}$  à 1 si on prend l'insuline totale  
un rapport  $\frac{I}{G}$  à 0,7 si on prend l'insuline non sup-primable.

La résistance à l'Insuline paraît donc doubler si la durée de jeûne qui précède son administration vient à doubler.







## CHAPITRE V

---

### RECHERCHE PERSONNELLE RELATIVE A LA DIETETIQUE

---

#### DU PREMIER REPAS CHEZ LE DIABETIQUE :

---

#### INTERET EVENTUEL DU PAIN COMPLET

---

### 1) Introduction

L'un des buts essentiels du traitement du Diabète est de maintenir la glycémie la plus stable possible et -idéalement- dans des limites physiologiques.

Les périodes post prandiales sont néfastes pour le diabétique, et particulièrement la période qui suit le petit déjeuner.

Aussi doit on chercher les moyens de réduire l'onde hyperglycémique post prandiale. On peut le faire par la diététique.

Nous sommes alors amenés à nous interroger sur l'effet des différents aliments sur la glycémie.

Classiquement la réponse à cette question est simple : la glycémie post prandiale sera d'autant plus élevée que le repas est riche en glucides. De sorte que si l'on veut réduire la glycémie post prandiale, il faudra réduire la consommation des aliments riches en glucides.

Mais nous avons vu une première limitation à ce principe simple de proportionnalité. Les glucides du premier repas donnent de plus fortes glycémies que ceux des autres. Il n'y a donc pas de relation linéaire entre l'absorption d'une charge glucidique et les glycémies qui la suivent, puisque l'heure à laquelle elle est prise intervient.

- Les travaux de OTTO et SPAETHE (76b) de BREME (1972) en font apparaître une autre : l'effet d'une charge glucidique sur la glycémie dépend de la nature de ces glucides. Vingt cinq grammes de glucides contenus dans du pain ne provoquent pas les mêmes variations glycémiques post prandiales que vingt cinq grammes de glucides contenus dans des fruits par exemple.

## Travaux de Otto

| D'après l'échange conventionnel, sont équivalents : |                   | D'après l'échange biologique, sont équivalents : |
|-----------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|
| 25g HC = 50g                                        | Pain blanc        | 50g = 25g HC                                     |
| 25g HC = 54g                                        | Pain complet      | 112g = 25g HC                                    |
| 25g HC = 43g                                        | Pain grillé       | 52g = 25g HC                                     |
| 25g HC = 32g                                        | Pain croquant     | 42g = 25g HC                                     |
| 25g HC = 38g                                        | Flocons d'avoine  | 51g = 25g HC                                     |
| 25g HC = 35g                                        | Riz               | 58g = 25g HC                                     |
| 25g HC = 35g                                        | Nouilles          | 61g = 25g HC                                     |
| 25g HC = 125g                                       | Pommes de Terre   | 222g = 25g HC                                    |
| 25g HC = 370g                                       | Carottes fraîches | 1006g = 25g HC                                   |
| 25g HC = 45g                                        | Pois secs         | 170g = 25g HC                                    |
| 25g HC = 280g                                       | Oranges           | 460g = 25g HC                                    |
| 25g HC = 120g                                       | Bananes           | 218g = 25g HC                                    |

## II) Les travaux de OTTO

Le protocole de l'étude de Otto est le suivant : il fait ingérer à des diabétiques "subcliniques" une série d'aliments contenant tous vingt cinq grammes de glucides et mesure les glycémies post prandiales tous les quart d'heure (méthode à la glucose oxydase). Ces mesures lui fournissent une courbe et il détermine au planimètre l'aire d'hyperglycémie qu'elle limite.

- L'aire d'hyperglycémie après absorption de glucose sert de témoin et vaut cent pour cent.

- Chaque aliment fournit une aire dont on mesure le rapport à cette aire témoin. Ainsi cinquante grammes de pain blanc (soit vingt cinq grammes de glucides, donnent une aire de 87 %, trente huit grammes de flocons d'avoine, vingt cinq grammes de glucides, donnent une aire de 64 % etc...)

Une règle de trois montre alors que, en ce qui concerne les glycémies post prandiales cinquante grammes de pain ne sont pas équivalents à trente huit grammes de flocons d'avoine (comme le supposait le calcul classique) mais à cinquante et un grammes de flocons d'avoine. Ils établissent ainsi tout un système d'"équivalents biologiques", qui est parfois très différent du système des équivalents cliniques habituellement utilisé dans le calcul des rations. (voir tableau ci-contre).

Il ressort du travail d'Otto que lorsqu'on veut stabiliser la glycémie d'un diabétique, on doit tenir compte pour le calcul de la ration non seulement du contenu glucidique des différents aliments, mais encore de la nature de cet aliment. L'environnement des glucides qui y sont inclus influe beaucoup sur leur absorption digestive, leur facilité d'assimilation par l'organisme.

Nous nous sommes alors proposés d'étudier de ce point de vue un aliment parmi les plus consommés : le pain. Certains malades s'habituent mal à la restriction en pain qu'on leur impose pour respecter le régime. Mais il y a plusieurs catégories de pain, et s'il s'en trouvait une qui provôât de moindres variations de la glycémie que le pain ordinaire, on pourrait la prescrire avec plus de largesse.

Nous avons comparé deux catégories de pain : le pain blanc et le pain complet.

## III) Avantages théoriques du pain complet

Si l'environnement des glucides dans un aliment a un effet sur l'absorption et l'assimilation de ceux-ci, la connaissance de cet environnement devrait permettre de prévoir dans une certaine

Tableau I. Composition des farines

| Caractéristiques                           | Taux d'extraction des farines       |           | Sons  | Observations                            |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|-----------|-------|-----------------------------------------|
|                                            | 70%                                 | 85%       |       |                                         |
| Teneur en eau en % du produit tel quel     | 15-16                               | 15-16     | 16-17 |                                         |
| Matières minérales                         |                                     |           |       | 90% de phosphore phytique dans les sons |
| Cendres totales en % de matière sèche      | 0,4-0,5                             | 0,90-1,80 | 6-7   |                                         |
| mg par 100g de matière sèche               | Potassium                           | 200       | 350   |                                         |
|                                            | Phosphore                           | 100       | 240   |                                         |
|                                            | Calcium                             | 25        | 40    |                                         |
|                                            | Fer                                 | 1         | 2     |                                         |
|                                            | Magnésium                           | 25        | 70    |                                         |
|                                            | Soufre                              | 150       | 150   |                                         |
|                                            | Manganèse                           | 0,7       | 2,4   |                                         |
| Lipides totaux % de matière sèche          | 1,5                                 | 2,2       | 6-7   |                                         |
|                                            | Grande majorité d'a. gras insaturés |           |       |                                         |
| Cellulose - lignol % de matière sèche      | 0,15                                | 0,5-1     | 13-20 |                                         |
| Protides totaux % de matière sèche         | 7,5-10                              | 9-12      | 15-17 |                                         |
| Acides aminés                              |                                     |           |       |                                         |
| en % de matière sèche                      | Arginine                            | 0,25      | 0,35  | 0,8                                     |
|                                            | Histidine                           | 0,15      | 0,25  | 0,4                                     |
|                                            | Isoleucine                          | 0,5       | 0,65  | 0,8                                     |
|                                            | Leucine                             | 0,9       | 1,1   | 1,0                                     |
|                                            | Lysine                              | 0,2       | 0,3   | 0,6                                     |
|                                            | Méthionine                          | 0,1       | 0,1   | 0,15                                    |
|                                            | Phénylalanine                       | 0,4       | 0,5   | 0,5                                     |
|                                            | Thréonine                           | 0,25      | 0,3   | 0,4                                     |
|                                            | Tryptophane                         | 0,1       | 0,1   | 0,3                                     |
|                                            | Valine                              | 0,4       | 0,5   | 0,7                                     |
| Vitamines en mg pour 100g de matière sèche |                                     |           |       |                                         |
| - Aneurine                                 | 0,07-0,1                            | 0,25-0,30 | 0,6   |                                         |
| - Riboflavine                              | 0,05                                | 0,10      | 0,3   |                                         |
| - A. nicotinique                           | 1-1,3                               | 2-2,2     | 2,5   |                                         |

mesure l'effet sur la glycémie. La composition du pain complet est assez différente de celle du pain blanc par :

- 1°) La présence de cellulose
- 2°) La teneur en protides et lipides
- 3°) La présence de phytates.

Nous avons alors cherché dans la littérature en quoi ces éléments pouvaient modifier l'absorption des glucides.

Les arguments les plus nombreux nous poussaient à croire à la supériorité du pain complet.

#### 1) La composition clinique du pain complet.

Le tableau 1 qui nous a été aimablement communiqué par le Professeur BURE (C.E.R.D.I.A.) fournit une composition des différents types de farines et des sons. Les éléments remarquables, et qui font la différence entre le pain blanc et le pain complet sont les suivants :

1) Présence d'une forte proportion de cellulose. Dans les farines contenant 85 % de grain il y a 0,5 à 1 % de cellulose. Dans les farines contenant 70 % de grain, comme celle servant à la fabrication du pain blanc il y a seulement 0,1 % de cellulose.

D'autre part dans le son il y a 13 à 20 % de cellulose. Le pain complet du commerce en France est souvent fait à partir de farine blanche ordinaire à laquelle on rajoute du son.

2) Présence d'une plus forte proportion de lipides : 6 à 7 % dans les sons, 2,2 % dans les farines extraites à 85 %, 1,5 % seulement dans les farines extraites à 70 %.

- 3) Présence d'une plus forte proportion de protides :
- 15 % à 17 % dans les sons
  - 9 % à 12 % dans les farines extraites à 85 %
  - 7,5 % à 10 % " " " " " à 70 %

Dans cette famille, on remarque une plus forte proportion d'arginine dans les sons (0,8 %) que dans les farines extraites à 70 % (0,4 %)

#### 4) Présence de phytates

5) Forte teneur en potassium dans les sons (1000 à 2500 mg %) alors qu'il n'y en a que 200 mg dans les farines blanches.

6) Il en est de même pour le calcium. Cependant la présence d'a.physique provoque la formation de phytates de calcium insolubles, inassimilables.



La même expérience faite à une concentration plus faible d'amylase est encore plus significative :

|   | 0 Heure | 1 Heure | 2 Heures | 3 Heures |
|---|---------|---------|----------|----------|
| A | 2,06    | 4,31    | 7,09     | 10,24    |
| B | 3,91    | 6,61    | 13,06    | 23,09    |
| C | 0,67    | 0,89    | 1,37     | 1,53     |
| D | 0,65    | 0,81    | 0,97     | 0,97     |

C'est probablement la cellulose des sons qui empêche la bonne digestion de l'amidon dans le pain noir.

Ces données suggèrent un effet moins diabétogène du pain complet par rapport au pain blanc.

### 3) Protides et lipides.

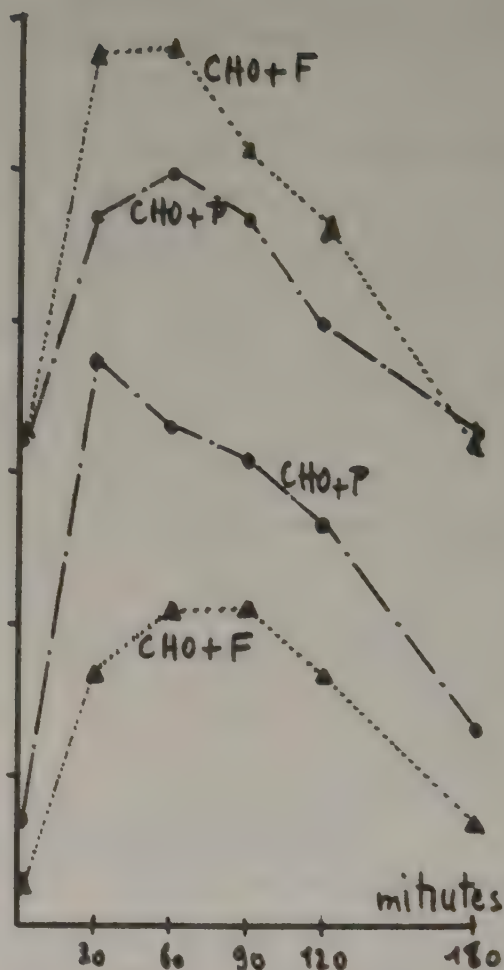
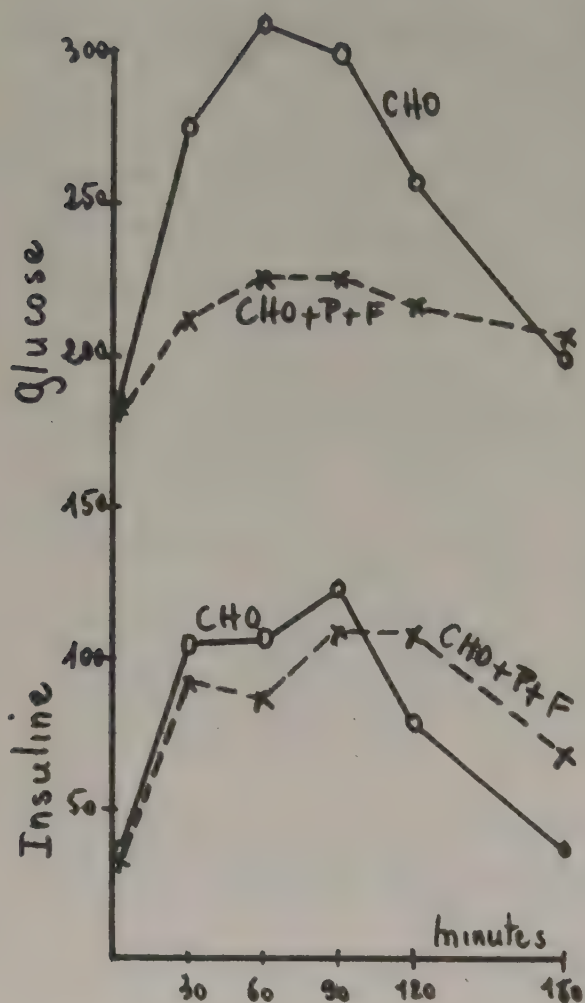
La présence dans le pain complet d'une plus forte proportion de lipides et de protides fait évoquer les travaux relatifs à l'effet des protides et lipides sur l'absorption des glucides. Il est maintenant bien acquis que leur présence modifie profondément l'assimilation du glucose.

- ESTRICH (26) a entrepris une étude selon le protocole suivant : à dix huit sujets diabétiques, d'âge moyen 48 ans (23 à 87), de poids moyen 79,3 kg, il offre quatre types de repas.

REPAS 1 : 50 grammes de glucose  
(CHO)

REPAS 2 : 50 grammes de glucose  
(CHO+P+F) 30 grammes de protides (caséinate de Ca)  
40 grammes de lipides (huile d'avocat)

## Travaux de Estrich



Glycémies et Insulinémies moyennes en réponse à un repas contenant

- 50g de glucose (CHO) : 18 sujets : o—o
- 50g de glucose + 30g de protéides (CHO+P) : 12 sujets : o---o
- 50g de glucose + 40g de lipides (CHO+F) : 16 sujets : ▲.....▲
- 50g de glucose + 30g de protéides + 40g de lipides (CHO+P+F) : 11 sujets : x—x

Les courbes supérieures représentent les glycémies (mg/100ml), celles du bas les insulinémies (microunités/ml)

REPAS 3 : 50 grammes de glucose  
(CHO+P) 30 grammes de protides

REPAS 4 : 50 grammes de glucose  
(CHO+F) 40 grammes de lipides

Ces repas sont pris avec trois à dix jours d'écart, et trois jours avant chaque test, toute thérapeutique a cessé. Il dose aux temps, 0, 30', 60', 90', 120' et 180' la glycémie, l'insuline immunoréactive (IRI), les a.gras libres, les a.animés sanguins. Il obtient les résultats des figures 1, 2, 3. On remarque que :

a) Le repas un (CHO seul) est le plus diabétogène de tous.

b) Le repas 2 (glucides + protides + lipides) détermine une courbe hyperglycémie provoquée nettement moindre et fournit une décharge d'insuline plus prolongée que le repas un.

c) Le repas quatre (Hydrate de carbone + Lipides) est plus diabétogène que le repas trois (CHO + P), et la décharge insuliniennne du repas trois est nettement supérieure à celle du repas quatre. Par conséquent ce sont surtout les protéines qui sont responsables de la meilleure tolérance glucidique et de la forte décharge insuliniennne des repas complexes. Et cette forte décharge insuliniennne est en rapport avec l'élévation des a.animés sanguins comme le montre le tableau 5.

On remarquera aussi que dans tous les cas les a.gras libres chutent, et enfin que dans tous les cas où le repas ne contient pas d'a.animés, leur taux sanguin chute aussi : la sécrétion d'insuline provoque une incorporation cellulaire des a.animés.

Notons au passage que la caséïne est riche en leucine dont l'action stimulante de l'insulino sécrétion est bien connue. Le pain complet, lui est riche en arginine qui stimule aussi fortement l'insulino sécrétion, même à des doses faibles, proches des doses physiologiques (110). Ces expériences plaident fortement en faveur de la diversification de l'alimentation du diabétique, et de l'importance à donner aux protéines dans celle-ci.

L'explication de la meilleure tolérance glucidique au cours d'un repas complexe, largement démontrée, est sûrement difficile, et doit tenir compte de très nombreux facteurs dont la responsabilité individuelle est délicate à apprécier. On peut en retenir quelques uns :

- Les lipides retardent la vidange gastrique (43) (101), affectant ainsi la libération d'insuline et l'absorption des glucides par l'intermédiaire des hormones du tractus intestinal (87)



- Les a.aminés, outre leur action sur l'insulino sécrétion, spécialement arginine et leucine, agissent aussi sur l'absorption intestinale du glucose. Cette absorption intestinale est un mécanisme actif, faisant intervenir un transporteur, et certains travaux (5) mettent en évidence l'existence d'un transporteur commun au glucose et aux acides aminés. De sorte que la présence d'a. aminés (tout au moins de certains d'entre eux) gêne l'absorption du glucose par la muqueuse intestinale, et inversement. La preuve de ce transporteur commun est faite par des expériences de cinétique de transport sur des fragments d'intestin de Hamster incubés avec différents a.aminés (tyrosine, cycloleucine, etc....)

- Les protides par ailleurs, induisent un réflexe d'inhibition de la vidange gastrique (101) (93) qui influe aussi sur l'absorption glucidique.

#### 4) Phytates

Les phytates, également, sont susceptibles d'intervenir. On sait en effet que ceux-ci insolubilisent le calcium et le rendent inactif.

Or le calcium ionisé duodénal est un stimulant de l'entéroglucagon (13) : 4,5 m moles de chlorure de Calcium doublent le taux sanguin de glucagon-like-immunoreactivité alors que le glucagon pancréatique ne varie pas. Les sons, riches en phytates, sont donc susceptibles d'abaisser la production de cet entéroglucagon et, partant, d'améliorer la tolérance glucidique.

#### 5) Conclusion

Il faut bien dire que, consultant la littérature pour essayer de déterminer dans quelle mesure l'environnement des glucides dans le tube digestif est susceptible d'influer sur l'absorption et l'utilisation de ceux-ci, on reste sur un sentiment de grande complexité sinon de confusion. Les facteurs en jeu sont extrêmement nombreux et leur responsabilité individuelle mal précisée. Par ailleurs, les connaissances sur ce sujet, en dehors de faits saillants et indiscutables comme l'effet hyperinsulinémiant de l'arginine et la leucine par exemple, semble mal assurées. Par exemple, le rôle du gradient de Sodium dans l'absorption du glucose, qui semblait bien établi par de nombreuses expériences in vitro (94a-12-94b-73) est remis en question par Saltzman (92) lors d'expériences in vivo sur l'illéum de rat, chien et homme qui montrent qu'en faisant passer la concentration intraluminale de sodium de 140 mEq/l à 2,5 mEq/l, on n'obtient aucune modification de l'absorption du glucose. La théorie admise était que l'absorption intestinale de glucose était dépendante du gradient de Na : si ce gradient baissait l'absorption baissait également, s'annulant même pour une concentration intraluminale plus faible que la concentration intracellulaire en Na.

| Malade   | Sexe | Age | Ancienneté<br>du Diabète | Autres affections                      |
|----------|------|-----|--------------------------|----------------------------------------|
| 1) Ard.  | ♀    | 43  | récent                   | Coronarite                             |
| 2) San.  | ♂    | 42  | récent                   | Phéochromorytone                       |
| 3) Leg.  | ♂    | 58  |                          | Infractus                              |
| 4) Cud.  | ♂    | 67  | récent                   | Coronarite-Cancer recto-<br>sigmoïdien |
| 5) Nor   | ♂    | 73  | récent                   | Pneumopathie                           |
| 6) Guer. | ♀    | 60  | ancien                   | Oedèmes des membres inf.               |
| 7) Les.  | ♂    | 51  | récent                   |                                        |
| 8) Pit.  | ♂    | 60  | ancien                   |                                        |
| 9) Bras. | ♂    | 71  | ancien                   | Artérite                               |
| 10) Pai. | ♂    | 72  | ancien                   | Athérome                               |
| 11) Biz. | ♂    | 59  | ancien                   | Artérite                               |
| 12) Pot. | ♀    | 40  | ancien                   | Débilité                               |
| 13) Har. | ♀    | 72  | ancien                   | Hémiplégie                             |
| 14) Fer. | ♀    | 44  | récent                   | Etat dépressif                         |
| 15) Lef. | ♂    | 62  | récent                   | Insuffisance cardiaque                 |
| 16) Bèu. | ♀    | 72  | récent                   | Coronarite                             |
| 17) Lau. | ♂    | 62  | ancien                   | Trésyndrome de Camus                   |
| 18) Gou  | ♂    | 60  | récent                   |                                        |
| 19) Con. | ♂    | 55  | ancien                   | Pneumopathie                           |
| 20) Mor  | ♂    | 49  | ancien                   | Athérosclérose-Coronarite              |

Autre exemple : si les lipides améliorent la tolérance glucosée comme il ressort des expériences d'Estrich, Riddel (88) montre que l'a.c.léfiq. élève l'absorption de glucose.

Cette complexité des effets de l'environnement digestif sur l'absorption glucidique est un peu décevante et nous paraît imposer des limites à l'entreprise d'Otto. Car ou bien on essaye de déterminer la responsabilité individuelle de chaque facteur dans l'absorption, mais le travail paraît laborieux et encore assez loin du succès (qui serait d'établir une sorte d'équation reliant les concentrations intraluminales de chacun d'eux à l'absorption des glucides), ou bien on renonce à ce travail de détail et on se limite à l'étude d'effets globaux, mettant en évidence l'action hyperglycémiante de quelques repas types.

Cette solution paraît actuellement la seule possible, et elle est dirigée vers un but pratique : quels types de repas doit-on recommander aux diabétiques ? Mais on ne devra pas modifier la composition de ces repas types dont l'effet sera établi car alors on risque de se trouver dans une zone incertaine où un produit ajouté ou retranché peut modifier de façon incontrôlable l'environnement et changer complètement l'absorption glucidique prévue.

C'est en somme le but que nous nous sommes proposés : établir une sorte de petit déjeuner type et son effet sur la courbe glycémique. Lequel, de celui comportant du pain blanc ou de celui comportant du pain complet, est le meilleur ?

#### IV) Résultats personnels

##### 1) Matériel et méthodes

Nous avons conduit notre étude d'une part chez les sujets normaux, d'autre part chez des diabétiques de la maturité, non insulino dépendants, traités soit par le régime seul, soit par le régime associé aux sulfamides hypoglycémiants.

Les sujets normaux étaient au nombre de six âgés de 21 à 26 ans, en bonne santé, ne prenant aucun médicament. Il s'agissait de femmes.

Les diabétiques étaient au nombre de vingt et un. Leurs caractéristiques figurent sur les tables ci-contre.

Ces sujets ont été testés pendant une période où leur diabète était à peu près équilibré, selon les critères habituels (absence de glycosurie, glycémie à jeûn normale ( $N = 1,20$ ) et glycémie post prandiale normale ( $N = 1,80$ )). Ils continuaient à prendre leur traitement le jour des épreuves.



Tous ces sujets étaient dans les jours précédant l'épreuve, soumis à leur régime habituel (200 grammes de glucides par jour pour les diabétiques, 300 grammes environ pour les sujets normaux). Les diabétiques étaient hospitalisés dans le service de Diabétologie de l'Hôpital de Lisieux, et avaient une activité très minime. Les sujets normaux (infirmières) avaient dans les jours précédant l'épreuve leur activité normale. Chacun a été soumis à deux tests assez semblables aux tests d'HGO provoquée. Ces tests étaient pratiqués le matin, après une nuit de jeûne, les sujets restant alités toute la matinée. Nous plaçons un dispositif "Butterfly" dans une veine de l'avant bras, Après chaque prélèvement sanguin, nous injectons une très faible quantité d'héparine diluée, juste suffisante pour emplir la tubulure et l'aiguille, afin d'éviter la coagulation dans celle-ci, lors du prélèvement suivant, le premier ml de sang aspiré était jeté, pour éviter une dilution qui aurait faussé les résultats. Ce procédé a l'avantage de ne piquer le sujet qu'une fois sans pour cela l'anticoaguler et de lui laisser une certaine liberté dans le mouvement du bras.

Après une prise de sang à jeûn, les sujets absorbaient un petit déjeuner composé de :

- 100 grammes de pain blanc (soit 5,5 GRAMMES de glucides)
- 1 bol de café au lait sucré avec de la saccharine
- 1 plaquette de beurre de 10 grammes.

pour le premier test. Le deuxième test (de un à huit jours après) était composé de la même façon mais avec 138 grammes de pain complet. En effet nous avons fait analyser le pain complet que nous utilisions par le Laboratoire Départemental et Régional de Biologie et d'Hygiène qui nous a indiqué une proportion de glucides de quarante pour cent de sorte que cent trente grammes de ce pain complet contiennent cinquante cinq grammes de glucides.

Il y a eu quelques variations dans la prise du petit déjeuner, certains malades préférant plus ou moins de lait, d'autres ne voulant pas de beurre, mais nous avons toujours veillé à ce qu'il soit le même lors des deux tests pour un même sujet, et d'une manière générale, à ce que toutes les conditions soient identiques (Temps 0). A partir du petit déjeuner nous prélevions un échantillon toutes les  $\frac{1}{2}$  heures pendant deux heures. ( Temps 1, 2, 3, 4) puis un échantillon à la troisième heure (Temps 5) et un échantillon à la quatrième heure (Temps 6).

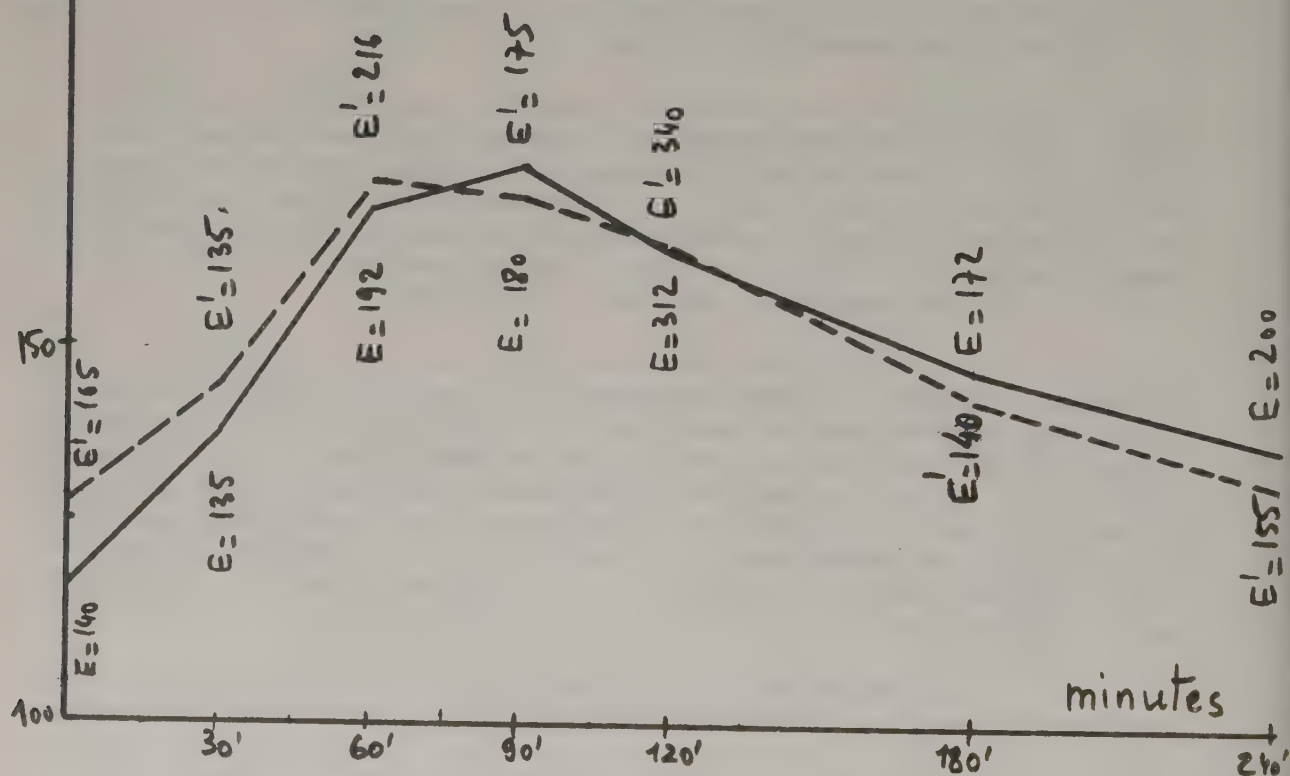
Sur ces échantillons nous dosions le glucose sur un Auto analyser Technicon, (Méthode d'Holfman au ferricyanure de potassium).

Ce protocole souffre de quelques défauts. Le principal est sans aucun doute qu'on ne sait pas avec précision combien on donne de glucides et on n'est pas sûr d'en donner la même quantité lors des deux tests comparatifs. En effet il y a un gros facteur de

## Résultats personnels

glycémie mg/100ml

Fig I - Comparaison pain blanc (—) pain complet (----) chez 21 diabétiques de la maturité traités par régime seul ou régime + sulfamides. Les courbes représentent la moyenne des glycémies obtenues

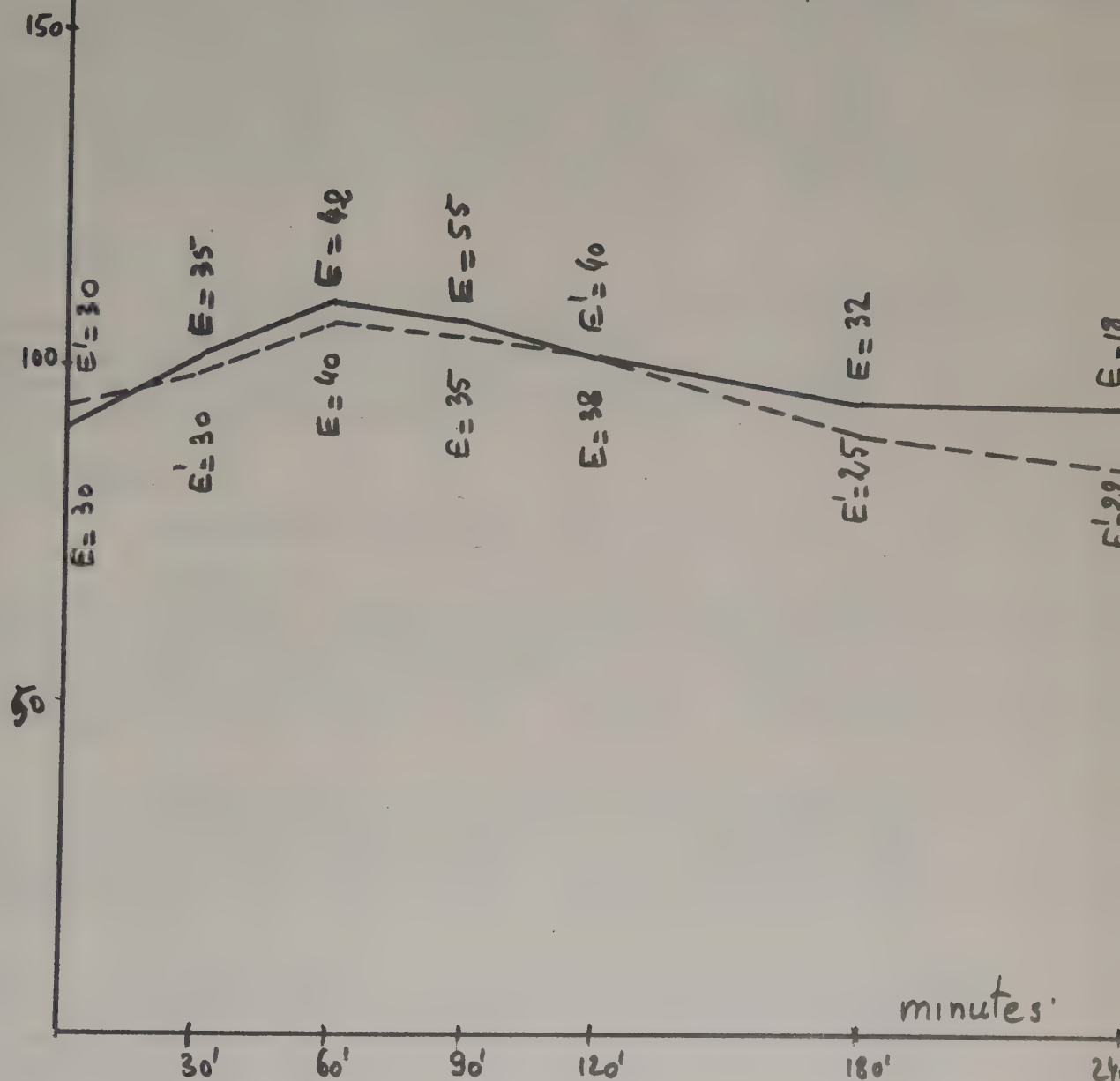


E et E' représentent les écarts entre les glycémies maximum et minimum lors de la mesure correspondante. Ils montrent que la dispersion des résultats est assez grande autour des valeurs moyennes

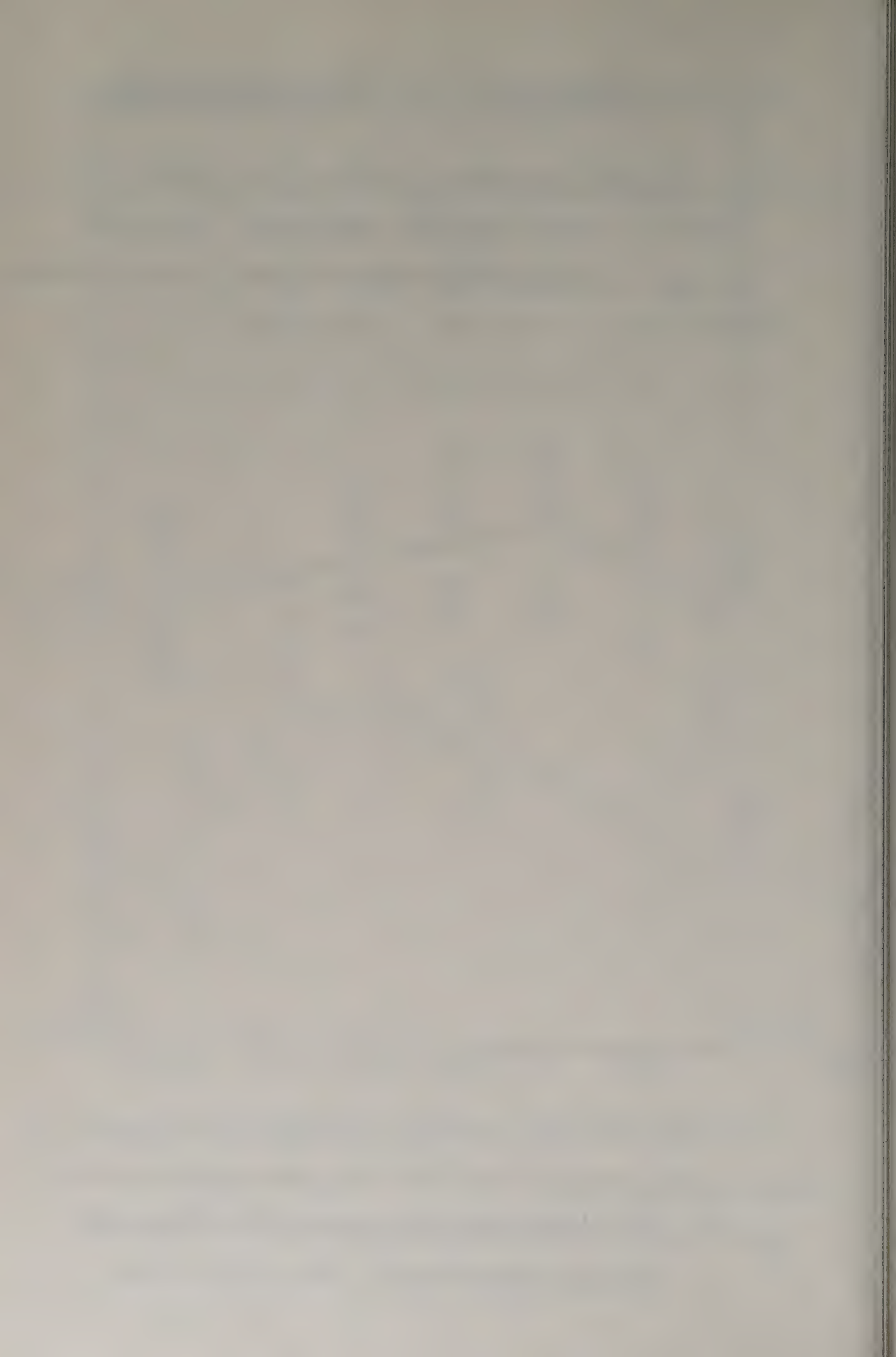
## Résultats personnels

Glycémie mg/100ml

Fig II. Comparaison pain blanc (—) pain complet (---) chez 6 sujets normaux. Les courbes représentent la moyenne des glycémies obtenues



E et E' ont la même signification que sur la Fig I. Les résultats chez ces sujets normaux sont beaucoup plus ramassés autour des valeurs moyennes



variation qui est la teneur en eau du pain. Celle ci varie dans de grandes proportions et de façon quasiment incontrôlable, selon la température extérieure, la plus ou moins bonne conservation du pain, les conditions de stockage, etc... Cette variation est de plus en plus très rapide. De sorte que pour établir un protocole rigoureux, il aurait fallu avant chaque test établir le pourcentage d'humidité de l'échantillon et donner la quantité de pain en proportion. Mais cela ne nous était pas possible. Nous avons essayé de limiter ce facteur de variation en prenant des échantillons de pain dans les mêmes conditions (pain frais, consommé un temps fixe après sa fabrication etc...) Ceci après avoir fait une seule fois le dosage de la teneur en eau d'un échantillon de chaque pain. Toutefois ces précautions sont probablement insuffisantes et il y a là une cause d'erreur certaine. Nous avons encore tenté de la diminuer en donnant un petit déjeuner copieux, pensant que cinq à dix pour cent d'erreur ont moins d'effet sur soixante dix grammes de glucides que sur trente.

## 2) Résultats

Ils apparaissent sur la figure ci-contre. Ils montrent clairement que contrairement à nos prévisions, il n'y a aucune différence entre le petit déjeuner au pain blanc et le petit déjeuner au pain complet : ils provoquent tous deux les mêmes glycémies pos prandiales moyennes.

## 3) Critiques

Ces résultats sont sujets à deux critiques :

- D'une part nous ne savions pas, comme nous l'avons remarqué, quelle était la teneur réelle en eau du pain utilisé. Il en résulte une certaine incertitude sur la quantité exacte de glucides ingérés. Toutefois, les variations de la teneur en eau, se sont produites dans les deux sens. Les moyennes obtenues sont donc probablement valables.

- D'autre part, il est possible que nous ayons donné un trop forte charge glucidique (soixante grammes environ). On sait que, au delà de cinquante grammes, si l'on augmente la charge glucidique, la courbe d'hyperglycémie varie peu. Les auteurs américains pratiquent couramment des HGO avec cent grammes de glucose.

Ces résultats sont opposés à ceux du Professeur Trémolières (1945) qui fait état de courbes d'hyperglycémies moins hautes avec le pain complet qu'avec le pain blanc. Toutefois les conditions de cette expérimentation, sont probablement différentes. Le pain complet de la guerre était certainement différent du pain "complet" d'aujourd'hui.

Ils sont aussi opposés à ceux de Otto (de Brême) qui trouve les équivalents biologiques du pain blanc et du pain complet respectivement à cinquante grammes et cent douze grammes. D'après cet auteur, il faudrait donc deux fois plus de pain complet que



de pain blanc pour obtenir les mêmes glycémies.

Les discordance de nos résultats avec ceux de Otto provient sans doute du fait que nous réalisons une forte charge glucidique (soixante grammes) alors que cet auteur utilise de faibles charges (vingt cinq grammes de glucides chimiques). Nous ignorons aussi la composition du pain complet utilisé par les auteurs allemands.



## CHAPITRE VI

---

### RECHERCHE PERSONNELLE RELATIVE A LA DIETETIQUE

---

#### DU PREMIER REPAS CHEZ LE DIABETIQUE :

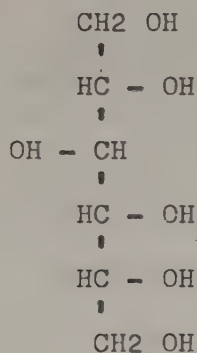
---

#### INTERET DU SORBITOL

---

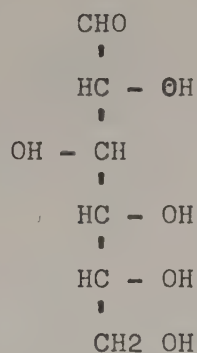
##### 1) Introduction

Le SORBITOL est un composé de formule brute  $C_6 H_{14} O_6$ , de formule développée :




---

SORBITOL




---

GLUCOSE

Il apparaît donc comme le produit de l'hydrogénation du glucose. Cette hydrogénation (par voie catalytique) est d'ailleurs le procédé actuel de synthèse de ce produit.

Il a été isolé à l'état pur par J. Boussingault en 1868. On le trouve dans de nombreux végétaux, notamment les baies, la pomme, le raisin, l'airelle, l'abricot, dans certaines algues.

Il se présente comme une poudre cristalline blanche, très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. Il a une saveur sucrée agréable, qui l'a fait proposer de bonne heure comme succédané du saccharose dans la diététique du diabète (1929).



Son pouvoir sucrant se situe entre 0,5 et 0,6.

## II) Les effets physiologiques du sorbitol

### 1) Absorption intestinale.

Elle est encore l'objet d'investigations nombreuses. Les travaux de Mehnert ont confirmé que l'absorption intestinale du sorbitol est beaucoup plus lente que celle du glucose et même du fructose. Il est possible qu'elle suive les lois de l'osmose.

### 2) Effets sur la motricité intestinale

P. Porcher et J. Caroli ont mis en évidence une accélération du transit : l'addition de trente grammes de sorbitol au lait baryté ne change rien au comportement de l'estomac, mais accélère beaucoup le transit du grêle et du colon, sans hypersécrétion ni trançonnement. La tête de la colonne opaque atteint le colon descendant au bout de quarante cinq minutes.

Cette exagération du péristaltisme résulte :

- d'un effet local direct attribuable à l'action mouillante du sorbitol d'une sécrétion de villikinine, hormone d'origine sanguine qui stimulerait les villosités intestinales (Samson-Wright)

- d'un effet osmatique favorisé par la lenteur d'absorption du sorbitol

- de son action cholérétique.

Le seuil à partir duquel apparaît l'effet laxatif est situé aux environs de cinquante grammes par jour chez l'adulte (Volker 1973) de trente grammes par jour chez l'enfant (Steinke et Wood 1961). Mais la susceptibilité individuelle paraît assez grande.

### 3) Effets biliaires

Le sorbitol a un cholérétique puissant, supérieur à celui du sulfate de magnésie.

Il est également cholagogue, action qui s'exerce par l'intermédiaire d'une stimulation de la sécrétion de cholécystokinine par la muqueuse duodénale.

Sous l'effet du sorbitol, cette muqueuse produit aussi de la pancréatozynie, qui augmente la sécrétion du pancréas exocrine. Ainsi s'explique le fait qu'avec le sorbitol, les sécrétions d'amylase, de lipase, de trypsine sont sensiblement doublées.



#### 4) Sorbitol et absorption vitaminique.

Le sorbitol présente la très intéressante propriété de favoriser l'absorption d'un certain nombre de vitamine hydrosolubles.

- Greenberg, utilisant le test de Schilling avait déjà montré en 1957 que chez le rat il augmente l'absorption de Vitamines B 12.

En 1958, Chowmerer et Free ont montré qu'il en était de même chez l'homme.

En 1961, Nabet et Wolf de Nancy ont confirmé et précisé ce phénomène en utilisant la Vitamine B 12 marquée.

- Mais le sorbitol favorise aussi l'absorption des autres vitamines du groupe B. notamment de la vitamine B 1. Cet effet fut mis en évidence en 1957 par Morgan et Yudkin. Il est dû :

1°) à une synthèse accrue de ces vitamines par les bactéries intestinales.

2°) à une facilitation de leur assimilation intestinale.

- Enfin, H.Goumelle de Pontanel et B.Garnier (1961) (35) ont mis en évidence que le Sorbitol augmente beaucoup l'absorption de la vitamine chez l'homme. Utilisant l'épreuve de surcharge en vitamine C décrite par Goumelle, Valette, Raoul et Marche, ils ont montré que des sujets recevant cent mg par jour de vitamine C per os voient leur ascorbémie s'élever quatre fois plus lorsque cette vitamine C est associée à dix grammes de Sorbitol que lorsqu'elle est associée à dix grammes de glucose.

#### 5) Métabolisme du Sorbitol.

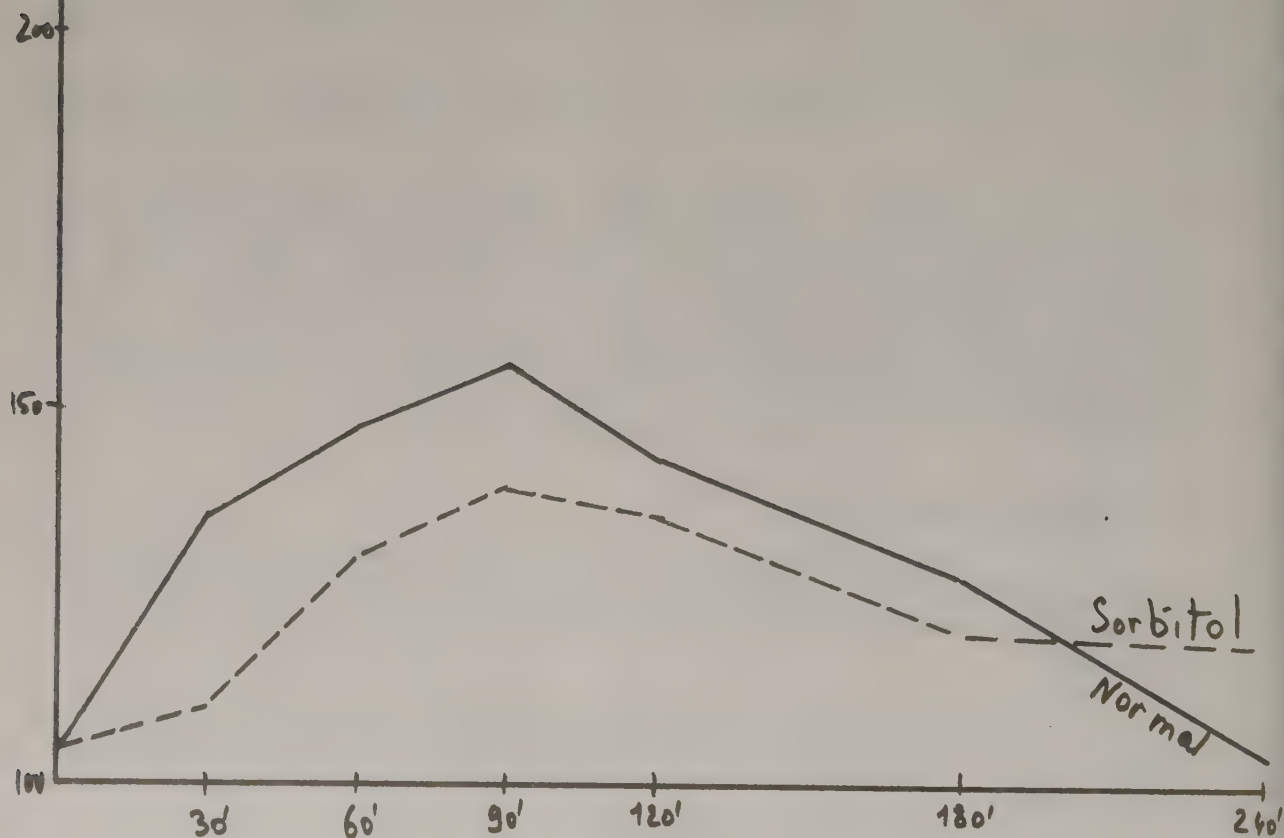
Il s'effectue dans le foie, où le sorbitol se transforme en fructose sous l'action de la Sorbitol, -Déshydrogénase-. Le fructose emprunte ensuite les voies métaboliques qui lui sont propres.

La capacité d'utilisation du Sorbitol par le foie est limitée. Si l'apport de fructose est généreux, le foie ne métabolise plus le Sorbitol, il est éliminé dans les urines (H. Volker 1972)

glycémies mg/100ml

## Résultats personnels

Evolution des glycémies moyennes chez 10 diabétiques de la maturité (traités soit par le régime seul soit par régime + sulfamides)  
- après un petit déjeuner normal (—)  
- après un petit déjeuner identique additionné de 20g de sorbitol (----)



### III) Intérêt du Sorbitol en diabétologie.

L'intérêt du Sorbitol en Diabétologie provient du fait que celui-ci atténue considérablement la flèche d'hyperglycémie qui suit l'absorption de glucose. Ce phénomène intéressant fut mis en évidence par H. Gounelle et Pontanel et B. Garnier (1962) (35). Ces auteurs ont obtenu les résultats suivants en soumettant cinq sujets normaux à deux épreuves d'IGOP successives, l'une pratiquée comme de coutume, l'autre additionnée de dix grammes de sorbitol.

| Cas n° | 0  | 30' | 60' | 90' |                   |
|--------|----|-----|-----|-----|-------------------|
| 1      | 90 | 150 | 155 | 110 | N (Normale)       |
|        | 82 | 110 | 96  | 95  | S (Avec Sorbitol) |
| 2      | 76 | 115 | 91  | 48  | N                 |
|        | 85 | 95  | 60  | 70  | S                 |
| 3      | 90 | 195 | 154 | 68  | N                 |
|        | 79 | 165 | 140 | 65  | S                 |
| 4      | 80 | 148 | 100 | 61  | N                 |
|        | 83 | 145 | 131 | 74  | S                 |
| 5      | 84 | 134 | 104 | 84  | N                 |
|        | 80 | 106 | 47  | 103 | S                 |

Nous avons repris une étude analogue. Cherchant à réduire l'onde hyperglycémique qui suit le petit déjeuner -dont on a vu qu'elle était la plus élevée du nycthémère chez le diabétique- nous avons pensé que l'adjonction de sorbitol à la boisson chaude du matin pouvait présenter un intérêt.

Pour vérifier ceci, nous avons suivi chez dix diabétiques les glycémies suivant deux petits déjeûners successifs, le second, de composition identique au premier, étant additionné de vingt grammes de Sorbitol.

Les résultats figurent sur les tables ci-contre. Ils mettent en évidence, comme ceux de Gounelle et Garnier un écrêtage de la courbe d'hyperglycémie.

Le mécanisme de cet effet reste à préciser, et plusieurs hypothèses peuvent être soulevées :



- L'accélération du transit provoquée par le Sorbitol pourrait empêcher une absorption intestinale du glucose. Mais l'absorption du glucose est elle-même rapide et précoce. Et au demeurant on remarque sur les résultats de Gounelle et Garnier que les maxima de glycémies se situent toujours trente minutes après l'ingestion, avec ou sans Sorbitol, ce qui va à l'encontre de cette hypothèse.

- Un autre mécanisme admissible semble être une compétition entre sorbitol et glucose au niveau du transporteur dans l'enterocyte aboutissant à une gêne dans l'absorption intestinale du glucose.

Quoi qu'il en soit, le Sorbitol présente donc, à plusieurs points de vue, un intérêt en Diabétologie.

Non seulement il n'élève pas la glycémie, mais encore il abaisse la flèche d'hyperglycémie post prandiale. Son goût est agréable, et il pourrait être utilisé comme édulcorant chez les diabétiques.

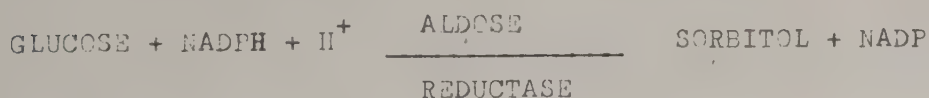
### 1) Etude toxicologique

La toxicité semble à peu près nulle. F.W. Ellis et J.C. Krautz 1951 ont pratiqué l'étude toxicologique classique. L'administration de huit grammes par jour et par kilo de Sorbitol au singe Rhésus pendant trois mois n'a déterminé aucune altération histologique du foie et du rein. Chez l'homme, ces mêmes auteurs administrant dix grammes n'ont décelé aucun passage rénal de cet alcool, aucune perturbation de la fonction rénale (étudiée par l'épreuve d'élimination de la PSP).

On a toutefois signalé que le sorbitol favorisait l'absorption intestinale des sels de Bismuth. Un risque rénal pourrait alors résulter de la prise simultanée d'un régime enrichi en Sorbitol et d'un traitement au long cours par les sels de Bismuth.

### 2) La "Sorbitol Pathway"

La théorie de la "Sorbitol Pathway" (33-106) fait jouer un rôle prépondérant au Sorbitol dans la genèse des complications oculaires (cataracte) et neurologiques du Diabète. L'utilisation du Sorbitol chez le Diabétique ne précipiterait-elle pas ces complications ? Le glucose intra cellulaire peut se transformer en sorbitol sous l'effet d'une aldose réductase





Cet Ez est spécialement abondante dans les cellules épithéliales du cristallin et dans les cellules de Schwann des nerfs périphériques.

L'une des caractéristiques du Sorbitol est de ne franchir les membranes cellulaires que très lentement. De sorte qu'un excès de glucose provoquera dans les cellules riches en aldose reductase un excès de sorbitol, qui ne pouvant être métabolisé suffisamment, et ne pouvant quitter la cellule, va créer un gradient osmotique. L'eau extra cellulaire pénètre dans la cellule, la dilate considérablement. Il s'ensuit toute une série de perturbations qui aboutissent dans le cristallin à la perte de transparence, dans le nerf à un ralentissement de la conduction (H.Galbey 1973).

Mais seul le Sorbitol intra cellulaire issu du glucose en excès est ici en cause.

Le Sorbitol absorbé par os, (voire même le Sorbitol extra cellulaire), ne peut être incriminé.

Au demeurant, le Sorbitol absorbé par os est directement métabolisé par le foie, et ne passe que très faiblement dans la circulation périphérique. Gabbay élimine formellement la responsabilité du Sorbitol ingéré par os dans la genèse des complications diabétiques.



## CONCLUSION

-----

Chez le diabétique, le premier repas du nyctémère est en règle générale le plus diabétogène.

La raison de ce phénomène mérite réflexion :

L'aggravation du trouble de la glycorégulation lors du premier repas doit être interprétée en fonction de la situation de Jeûne précédant ce premier repas.

Si le premier repas est reporté à une heure tardive il deviendra malgré cet horaire le plus diabétogène. Les expériences de E. Azerad et J. Lubetski avec enregistrement continu de la glycémie sont à cet égard démonstratives.

La raison pour laquelle le jeûne est susceptible d'aggraver le trouble de la glycorégulation est aujourd'hui entrevue : il oriente les métabolismes vers la néoglycogénèse. Intervenant dans ce contexte, la première charge glucidique est particulièrement mal tolérée. Chez le sujet normal, à l'extrême, on sait que peut apparaître, du fait du jeûne une mauvaise tolérance aux hydrates de carbone (Faux Diabète de jeûne). Le rôle du foie dans le mécanisme de ce syndrome aggravatif a été récemment démontré par Jackson (1973).

Notre travail est une recherche sur une composition éventuellement plus heureuse du petit déjeuner susceptible d'être proposé au Diabétique.

Dans un premier temps nous avons fait l'essai d'un remplacement du pain blanc par un pain dit complet. Nous espérons, en fonction des résultats de OTTO et de SPAETHE (1971) observer un amortissement de la flèche d'hyperglycémie post prandiale.

Notre étude a porté sur vingt sept sujets (vingt et un diabétiques et six normaux). Ces sujets ont bénéficié d'une étude comparative de la glycémie toute les trente minutes pendant trois heures après les deux types de premier repas.

- Repas avec pain blanc
- Repas avec pain dit complet

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative.

Nous avons du donc conclure au caractère inopérant de cette mesure diabétique suggérée par les récents travaux allemands. Les raisons de cet échec sont analysées et discutées dans le cours de cet ouvrage.



Dans un deuxième temps nous avons fait l'adjonction au premier repas matinal de vingt grammes de Sorbitol. Cet hexa alcool (glucitol) jouit en effet d'un pouvoir édulcorant non négligeable permettant de le substituer aux édulcorants cliniques.

De plus les travaux originaux de Hugues Gounelle de Pontanel ont montré que le Sorbitol applatit la flèche d'Hyperglycémie orale provoquée. Ce phénomène récemment retrouvé par J.Lederer à Louvain, est apparu nettement chez dix autres patients étudiés personnellement dans le service de Diabétologie de l'Hôpital de Lisieux.

La flèche d'hyperglycémie est abaissée de dix à quarante centigrammes. La glycémie maxima étant quelque peu retardée. Nous pensons donc que cette deuxième recommandation diététique présente un intérêt certain en Diabétologie.

Notre travail nous a fait également entrevoir d'autres perspectives diététiques en Diabétologie :

- L'intérêt d'un repas tardif à proposer avant le coucher, pour éviter au Diabétique une période de jeûne trop prolongée.

- L'intérêt de scinder le premier repas en deux fractions matinales : l'un au lever, plus riche en protides qu'en glucides (café au lait, fromage par exemple), l'autre plus copieuse dans le milieu de la matinée. Ainsi, la première prise de nourriture déclenche sans trop élever la glycémie, la sécrétion d'Insuline qui prépare l'organisme à mieux tolérer les glucides apportés lors de la seconde.

Il est curieux de remarquer que l'on retrouve un rythme nutritionnel que les paysans pratique spontanément depuis fort longtemps.



## **ANNEXES**



TABLE I. REGIME DIABETIQUE SELON JERSILD.

CLASSIFICATION DES ALIMENTS

1) Groupe des légumes

1 ration : environ 5 g d'hydrates de carbone correspondant à 30 calories.

A) Les légumes ci-dessous n'ont pas besoin d'être pesés ; on compte environ 100 g pour une ration

|                                                    |             |
|----------------------------------------------------|-------------|
| Concombre                                          | Raifort     |
| Artichaut                                          | Persil      |
| Asperges                                           | Poireaux    |
| Céleri en branches                                 | Rhubarbe    |
| Laitue pommée                                      | Radis       |
| Endives                                            | Céleri      |
| Choux (frisé, rouge,                               | Epinards    |
| blanc, choux riz, pommé, de Bruxelles, chou-fleur) | Tomates     |
| Cresson                                            | Champignons |
|                                                    | Oseille     |

B)

|                                                   |      |
|---------------------------------------------------|------|
| Haricots verts, fèves...                          | 65 g |
| Petits pois.....                                  | 50 g |
| Carottes (cuites).....                            | 75 g |
| Carottes (crues).....                             | 50 g |
| Sauce à la tomate.....                            | 15 g |
| Purée de tomates.....                             | 50 g |
| Oignon.....                                       | 70 g |
| Pommes de terre (voir sous-groupe des féculents). |      |

2) Groupe des fruits

1 ration = environ 12 g d'hydrates de carbone correspondant à 50 calories.

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| Abricots frais.....      | 100 g |
| Abricots secs.....       | 25 g  |
| Ananas frais.....        | 100 g |
| Orange sans zeste.....   | 100 g |
| Banane sans pelure.....  | 50 g  |
| Myrtilles.....           | 100 g |
| Prunes.....              | 100 g |
| Pruneaux.....            | 25 g  |
| Citron sans zeste.....   | 100 g |
| Raisins.....             | 70 g  |
| Pêches fraîches.....     | 100 g |
| Pêches sèches.....       | 25 g  |
| Pamplemousse sans zeste. | 100 g |
| Jus d'orange,            |       |
| de pamplemousse.....     | 100 g |
| Framboises.....          | 100 g |
| Fruits d'églantier.....  | 70 g  |
| Baies de sureau.....     | 100 g |



|                          |       |
|--------------------------|-------|
| Fraises.....             | 125 g |
| Cerises.....             | 75 g  |
| Melon.....               | 200 g |
| Poires.....              | 100 g |
| Groseilles.....          | 100 g |
| Cassis.....              | 100 g |
| Groseilles à maquereau.. | 125 g |
| Airelles rouges.....     | 100 g |
| Pommes.....              | 100 g |

### 3) Féculents

Une ration = environ 10 g d'hydrates de carbone correspondant à 50 calories.

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| Pain blanc, pain complet Graham, pain de seigle (ou noir).. | 20 g |
| pain bis,/Gruau d'orge, cornflakes, graisses de manne, ma-  |      |
| caroni, farine de riz, riz, fécule de pommes de terre, flo- |      |
| cons d'avoine, farine de blé.....                           | 15 g |
| Biscuits et galettes de seigle croustillantes.....          | 15 g |
| Poids secs.....                                             | 15 g |
| Pommes de terre cuites à l'eau.....                         | 50 g |
| Pommes de terre cuites dans la graisse (une ration de corps |      |
| gras doit être déduite).....                                | 25 g |

### 4) Groupe de la viande

Une ration = environ 80 calories.

Viandes maigres :

Viande de boeuf et de veau : cuisseau gite, jarret, épaule;  
coeur de foie, de même qu'escalope de veau et langue de  
veau.

|                       |      |
|-----------------------|------|
| Pigeon et Poulet..... | 40 g |
| Gibier.....           | 65 g |

Viandes mi-grasses :

Boeuf : filet, viande à hachis, épaule, talon de collier.

Veau : poitrine, longe, carre.

Porc : aloyau, filet sans lard, coeur.

|            |      |
|------------|------|
| Poule..... | 50 g |
| Farce..... | 70 g |

Viandes grasses :

Boeuf : poitrine, culotte, filet rôti, langue, rumsteack, tête  
d'ailoyau.....

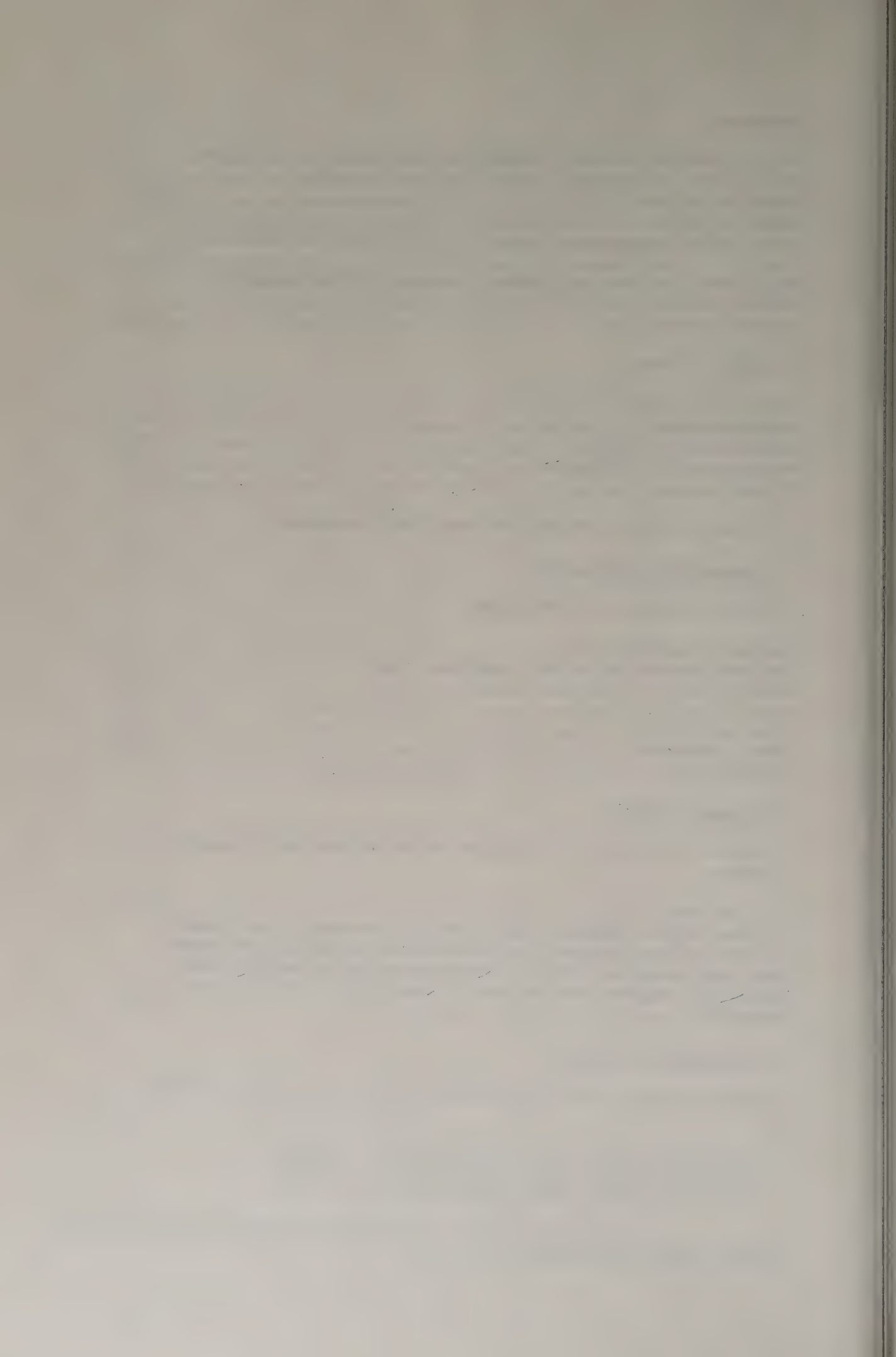
20 g

Porc : Jambon, côte de porc, carre, tête, épaule.....

15 g

Saucisse.....

25 g



## Autres boissons

Le café et le thé sans sucre ni crème sont permis à volonté. Les boissons ci-dessous renferment environ 75 cal et ne doivent être prises par conséquent que si une ration correspondante de calories est retranchée du régime prescrit, lorsqu'il s'agit d'un régime amaigrissant.

|                      |       |
|----------------------|-------|
| Eau de vie.....      | 30 g  |
| Whisky.....          | 30 g  |
| Gin.....             | 30 g  |
| Cognac.....          | 30 g  |
| Sherry sec.....      | 60 g  |
| Vins rouges.....     | 125 g |
| Vins de Moselle..... | 100 g |
| Vins d'Alsace.....   | 100 g |



## TABLE II. REGIME DIABETIQUE SIMPLIFIE

(METHODE DE DEROT)

### 1) Classification des aliments

#### 1° Aliments exempts de glucides

Sont pratiquement exempts de glucides les aliments azotés, les aliments gras et, d'une manière générale, les aliments de provenance animale.

Les plus importants d'entre eux sont :

##### Aliments azotés :

Viandes, abats, charcuteries, volailles, gibiers ;  
Poissons, crustacés, coquillages, fruits de mer ;  
Oeuf, lait caillé (privé de petit-lait), fromages.

##### Aliments gras :

Beurre, huiles, crème, graisses animales diverses (saindoux, graisse d'oie, etc...) margarines, etc.

L'usage de ces aliments est, sauf cas particulier, autorisé sans limitation. Le lait frais et le yaourt feront l'objet de dispositions spéciales (voir l'ordonnance jointe). Les laits concentrés sont interdits.

#### 2° Aliments contenant 5 à 14 p. 100 de glucides

Amandes vertes, artichauts, asperges, aubergines, betteraves (10 p. 100), carottes (10 P. 100), céleri blanc, céleri-rave (10 p. 100), champignons de couche, chicorée frisée, choux, concombres, cornichons, courges, courgettes, cresson, épinards, fenouil, girolles, haricots verts fins, laitues, laitues romaines, mâche, navets (10 P. 100), oignons frais (10 p. 100), olives, oseille, pissenlits, poivrons, poireaux, potirons, raiforts (12p.100), rhubarbe, salades diverses, scarole, tomates, truffes (13 p. 100).

#### 3° Aliments contenant plus de 15 p. 100 de glucides

Ces aliments comprennent essentiellement les fruits frais, les fruits secs, les aliments sucrés et les aliments farineux. Ils seront employés en quantités strictement limitées et l'ordonnance jointe indique le nombre de rations desdits aliments qui est autorisé à chacun des trois repas. Nous appelons ration le poids desdits aliments qui contient 10 g de glucides poids qui est naturellement variable avec chacun de ces aliments. Dans les listes ci-après, le



poids indiqué en face de chacun des aliments est le poids de la ration, c'est-à-dire le poids dudit aliment représentant 10 g de sucre. Pour des raisons de commodité nous avons noté à part le poids des rations de fruits frais et celui concernant les autres aliments, y compris les fruits secs. On peut naturellement à chaque repas utiliser plusieurs de ces aliments à condition que le nombre total des rations par repas ne dépasse pas le nombre total de rations autorisées par l'ordonnance jointe.

#### Fruits frais :

Une ration représente environ :

150 g de melon ou pastèque ;

100 g d'agrumes (citron, orange, mandarine, pamplemousse), d'avocats, de fraises, de mûres ou de myrtilles ;

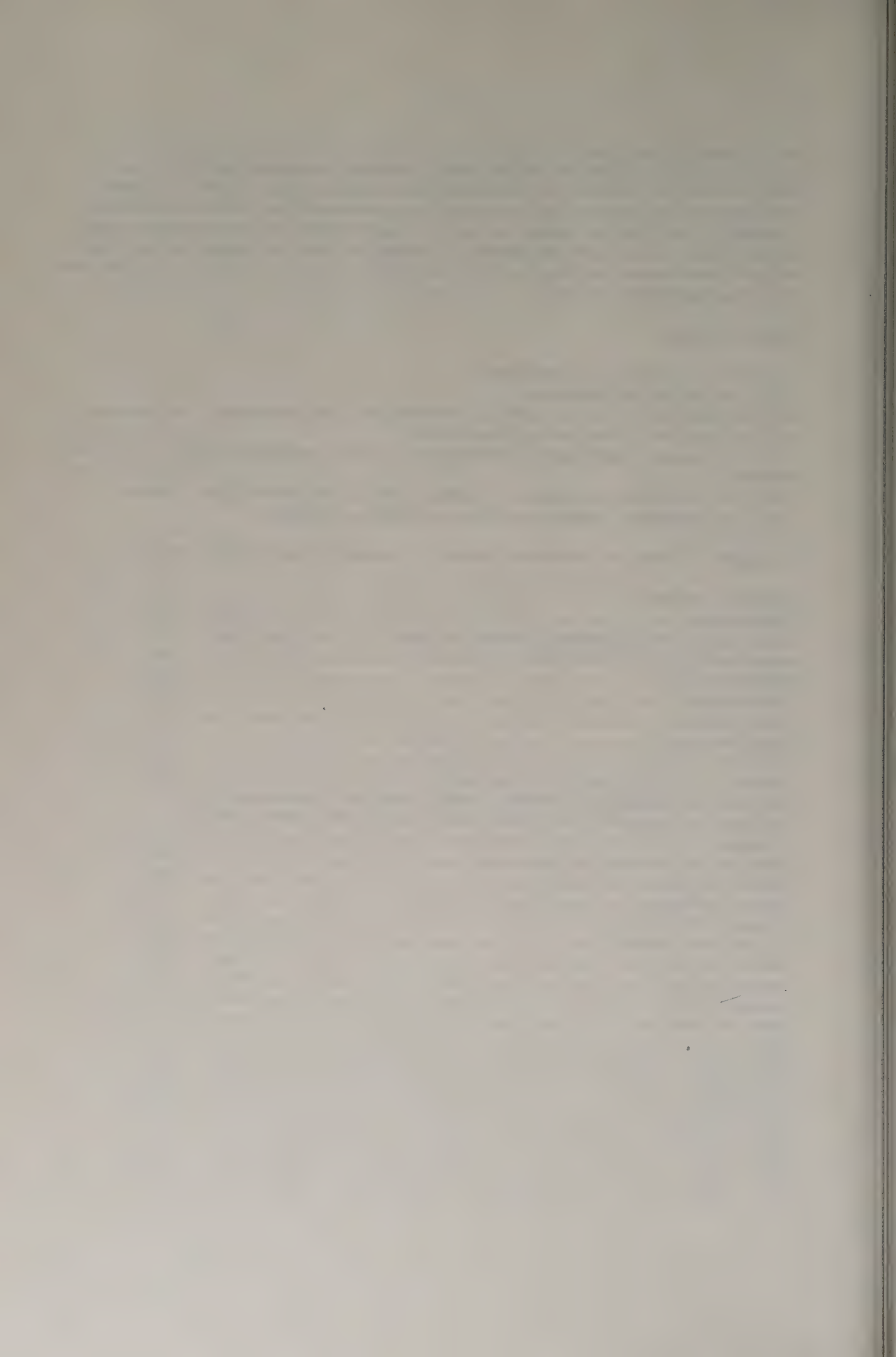
80 g d'ananas, abricots, framboises, kakis, mangues, pêches, poires, pommes ;

60 g de brugnons, cerises, figues, cassis ou groseilles, prunes ;

40 g de bananes, coings, nèfles du Japon, raisin.

#### Aliments sucrés et farineux divers, y compris les fruits secs :

|                                                                                         |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Amandes sèches.....                                                                     | 65 g  |
| Arachides.....                                                                          | 35 g  |
| Biscottes (une Biscotte ordinaire pèse 10 g et contient environ 7,5 g de glucides)..... | 12 g  |
| Champignons.....                                                                        | 150 g |
| Châtaignes.....                                                                         | 25 g  |
| Chocolat.....                                                                           | 15 g  |
| Confitures.....                                                                         | 15 g  |
| Crosnes.....                                                                            | 50 g  |
| Dattes.....                                                                             | 15 g  |
| Farines de céréales (froment, maïs, seigle, sarrasin)...                                | 13 g  |
| Farines de légumineuses (haricots, lentilles, pois, pois chiches).....                  | 15 g  |
| Fécules de pommes de terre.....                                                         | 10 g  |
| Fèves sèches.....                                                                       | 15 g  |
| Fèves fraîches.....                                                                     | 50 g  |
| Figues sèches.....                                                                      | 15 g  |
| Flageolets cuits.....                                                                   | 80 g  |
| Haricots secs.....                                                                      | 15 g  |
| Lentilles.....                                                                          | 15 g  |
| Marron frais.....                                                                       | 25 g  |
| Marrons grillés.....                                                                    | 20 g  |
| Miel.....                                                                               | 13 g  |
| Noisettes fraîches.....                                                                 | 90 g  |
| Noisettes sèches.....                                                                   | 65 g  |
| Noix fraîches.....                                                                      | 70 g  |
| Noix sèches.....                                                                        | 50 g  |
| Noix de coco fraîches.....                                                              | 100 g |
| Pain frais.....                                                                         | 20 g  |
| Pois secs.....                                                                          | 15 g  |



|                         |      |
|-------------------------|------|
| Pois chiches.....       | 15 g |
| Pâtes alimentaires..... | 15 g |
| Pommes de terre.....    | 50 g |
| Pruneaux.....           | 15 g |
| Riz.....                | 15 g |
| Salsifis.....           | 75 g |
| Sucre.....              | 10 g |
| Tapioca.....            | 15 g |
| Topinambours.....       | 50 g |

#### 4° Produits de régime

Ces produits contiennent une quantité variable de glucides qui peut être parfois très importante. La teneur en glucides des pains pour diabétiques varie par exemple entre 7 p. 100 (pain de gluten) et 68 p. 100 (biscotte au gluten, poids : 10 grammes). L'emploi de ces aliments sans limitation est donc formellement interdit. On se référera en ce qui concerne leur usage aux prescriptions de l'ordonnance jointe.

#### 2) Exemples de fiches types

Fiche correspondant à 1600 calories. - Quantités totales autorisées par jour : protides 70 g. lipides 70 g. glucides 175 g. Quantités autorisées à chaque repas :

Petit déjeuner : 2 rations de féculents, 2 rations de graisses, 1/2 ration de lait.

Déjeuner : 1 ration de légumes, 1 ration de fruits, 3 rations de féculents, 2 rations de viande, 2 rations de graisses, 1 ration de lait.

Collation de l'après-midi : 1 ration de fruits, 2 rations de féculents, 1 ration de viande, 1 ration de graisses, 1/2 ration de lait.

Dîner : 2 rations de légumes, 1 ration de fruits, 2 rations de féculents, 1 ration et demie de viande, 1 ration de graisse, 1/2 ration de lait.

Soir : néant.

Fiche correspondant à 2200 calories. - Quantités totales autorisées par jour : protides 100 g. lipides 100 g. glucides 210 g. Quantités prévues à chaque repas :

Petit déjeuner : 3 rations de féculents, 1/2 ration de viande. 2 rations et demie de graisses, 1 ration de lait.

Déjeuner : 1 ration de légumes, 4 rations de féculents, 2 rations de viandes, 3 rations de graisses, 1 ration de lait.

Collation de l'après-midi : 1 ration de fruits, 2 rations de féculents, 1 ration de viande, 1 ration de graisse, 1 ration de lait.

Dîner : rations de légumes, 1 ration et demie de fruits, 3 rations de féculents, 2 rations de féculents, 2 rations de viandes, 2 rations de graisses, 1/2 ration de lait.

Soir : 1 ration de fruits, 1 ration de féculents, 1/2 ration de viande, 1/2 ration de graisses.



TABLE III. REGIME DIABETIQUE ADOPTE DANS LE SERVICE DE DIABETOLOGIE  
DE L'HOPITAL DE LISIEUX (Docteur G. HERAUD)

REGIME DIABETIQUE

M.....

Aliments à consommer  
librement :

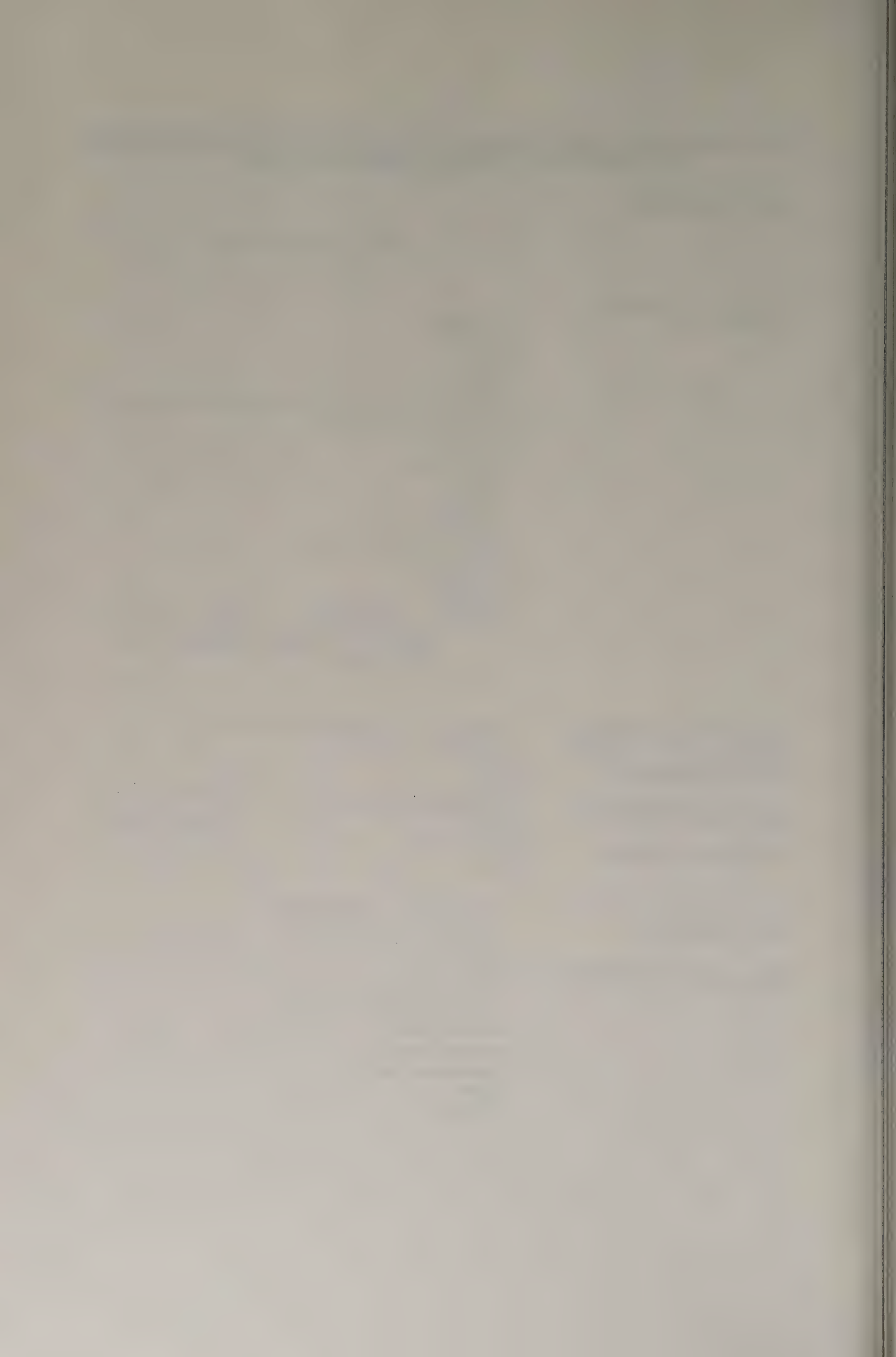
Viandes  
Poissons  
Oeufs  
Crudités  
Légumes verts (endives, Haricots verts)  
Tomates, carottes  
Melons  
Artichauts  
Olives  
Céleris  
Champignons  
Choux de Bruxelles  
Choucroute  
Fromages  
Laitages non sucrés  
100 g. de fruits frais (pommes, poires,  
fraises, bananes, orange etc.)  
par repas.

Les aliments suivants  
doivent faire l'objet  
d'un rationnement  
et d'une répartition  
en plusieurs repas.

|                      |                  |
|----------------------|------------------|
| Pain :               | grammes par jour |
| Pommes de terre )    |                  |
| ou Riz )             |                  |
| ou Pâtes )           | grammes par jour |
| ou Haricots blancs ) |                  |
| ou Pois )            | (Pesés cuits)    |
| ou Lentilles )       |                  |

Les aliments suivant  
sont interdits  
même occasionnellement

Pâtisseries, entremets  
Chocolat, confiseries  
sucre, miel  
confitures  
crème glacée (glaces)  
lait concentré sucré  
Fruits secs  
dattes, raisin  
limonade, sodas  
bière  
Cidre



Tout diabétique a intérêt à faire des repas peu importants, quitte à les multiplier.

Il est déconseiller de remplacer le pain par des biscottes ou par un pain de régime (pain au gluten etc...). En effet tout pain ou biscotte "au gluten" est quand même à base de farine.

Il est conseillé d'employer pour l'assaisonnement des salades et crudités un huile de régime (huile de maïs ou de tournesol).

On peut remplacer le sucre, pour sucrer les boissons par le sucre Edulcor.

#### RECOMMANDATIONS :

-----

Faire chaque mois un dosage du glucose dans les urines des vingt-quatre-heures.

Une glycosurie inférieure à 8 - 10 g par 24 h n'a pas de signification grave.

En cas de maladie infectieuse (fièvre), d'accident, d'intervention chirurgicale, d'amaigrissement, le diabète le plus stable peut se dérégler : faire faire systématiquement des analyses : recherche et dosage du sucre dans les urines, recherche d'acétone dans les urines.

Tout diabétique suivant un traitement à base d'INSULINE doit savoir qu'il est exposé à faire des malaises hypoglycémiques (tremblements, sueurs etc...) qu'il faut enrayer de suite en donnant une boisson sucrée et plusieurs morceaux de sucre.

Tout diabétique a intérêt à surveiller lui-même ses examens d'urines, (dosage du sucre urinaire par les réactifs du type CLINITEST, recherche d'acétone par le réactif ACETEST).

-----

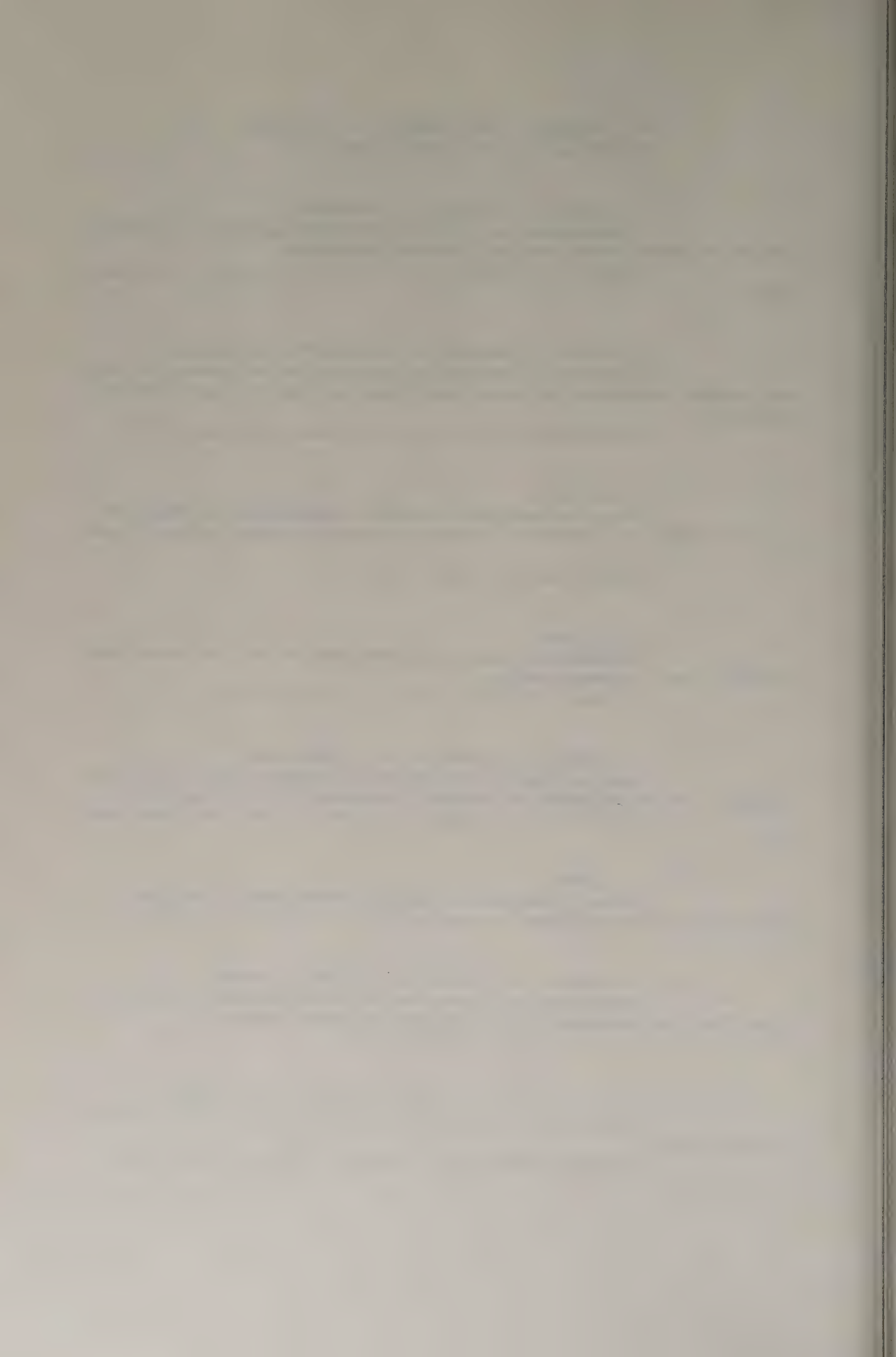
-----



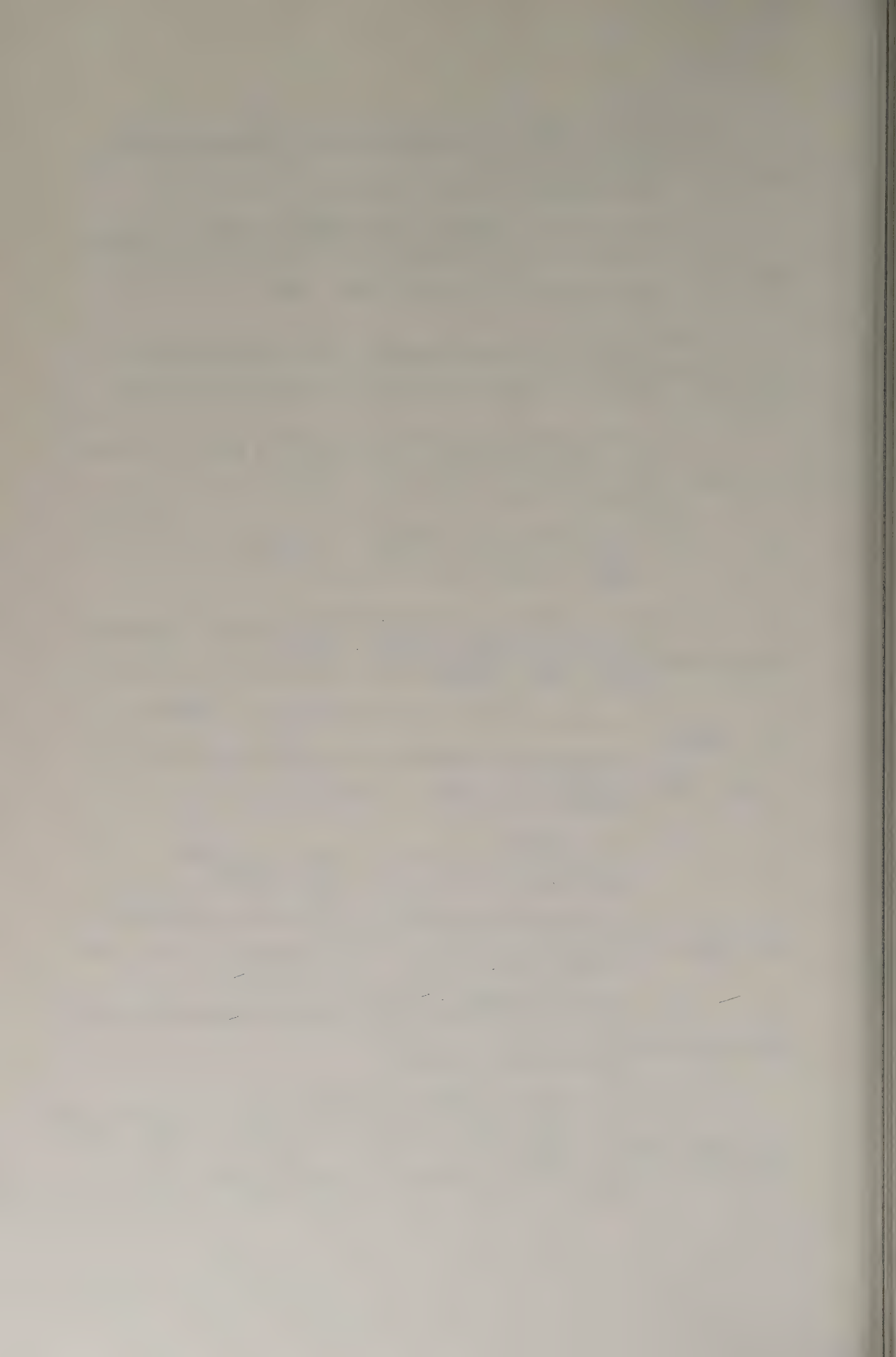
## **BIBLIOGRAPHIE**



- 1 - R.L. ABRAMS, G.M. CERCHIO, A.L. GRABER  
Diabètes, 17, 314, 1968, Supp. 1
- 2 - D. ALCALAY, C.LABRAM, J. DESCHAMPS  
L'importance de l'horaire de l'épreuve pour l'interprétation d'une courbe d'hyperglycémie provoquée.  
Diabète (Le Raincy) 19, N°1, 27 - 30, Janv. Fev; Mar. 1971.
- 3 - D. ALCALAY, C.LABRAM, J. DESCHAMPS, LESTRADET.  
Influence du volume absorbé sur les résultats de l'hyperglycémie provoquée par voie orale chez des sujets âgés normoglycémiques.  
Le Diabète 19, N°1, 24 - 27, Janv. Fev. Mar. 1971
- 4 - D. ALCALAY.  
Etude de certains facteurs susceptibles de faire varier la courbe de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.  
Thèse médecine Paris 1969
- 5 - F. ALVORADO  
Transport of sugars and amino-acids in the intestine : evidence for a common corrier.  
Science, 151, 1010, N°3713, 25 Feb. 1966
- 6 - E. AZERAD, J. LUBETZKI, J. DUPREY et al  
Enregistrement continu de la glycémie chez des diabétiques. Mise en évidence de phases d'insensibilité à l'insuline.  
Le Diabète (Le Raincy) 17, n°1, 17-24, Jan. Fev. Mar. 1969
- 7 - E. AZERAD  
Cycle glycémique et régime alimentaire. Journées européennes de diététique de Madrid 1957
- 8 - E. AZERAD, H. LESTRADET, REINBERG, GATHA  
Variations nycthémerales de l'élimination urinaire du potassium, du sodium et du chlore chez l'homme normal.  
Am. de Med (Côte CNRS : 3686)
- 9 - J. D. BAGDADE, D. PORTE, J. EDWIN, L. BIERMAN  
Effet de la carence en Insuline sur les tryglycérides plasmatiques.  
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel Dieu 1970 p. 221.



- 10 - R. BEN DYKE  
Diurnal variation of oral glucose tolerance in volunteers and Laboratory animals.  
Diabetologie, 7, N°3, 156-159, Jun 1971
- 11 - S. BERGER, J. DOWNEY, H. TRAISMAN, R. METZ.  
Mechanism of the cortisone modified glucose tolerance test.  
New England. J. Med. 274, 1460, 1966
- 12 - I. BIHLER.  
Intestinal sugar transport : ionic activation and chemical specificity.  
Biochem. Biophys. Acta. 183, 169-181, 3 Jun. 1969
- 13 - I. BOTTZER, G.R. FALOONA, R.H. UNGER  
The effect of calcium and other salts upon the release of glucagon-like-immuno reactivity from the gut.  
J.Clin. Invest. 51, N°4, 831-836, Apr. 1972
- 14 - a) A.J. BOWEN, R.L. REEVES  
Diurnal variation in glucose tolerance.  
Arch. Int. Med. 119, 261, 1967  
  
b) E. CERASI, R. LUFT, S. EFENDIC  
Antagonism between glucose and epinephrine regarding insulin secretion. A dose response study in man  
Acta. Medica Scandinava 190, N°5, 411-417, Nov 1971
- 15 - A. CESSION-FOSSION, R. VANDERMEULEN, P. LEFEBVRE, J.J. LEGROS.  
Variations nycthemerales de la catécholaminémie chez l'homme normal au repos.  
Rev. Med. Liège 1967, 22, 285-286.
- 16 - a) H. CHIMENES  
Un faux diabète sucré : le diabète de jeûne  
Presse medicale, 77, N°22, 3 Mai 1969, 825  
  
b) Cola-flavored preparation for glucose tolerance test (Question and answer, answer by C. COHN)  
J. AMER. MED. ASS. 208, N°12, 2342-2343, 23 Jun 1969
- 17 - C.COHN, S.BERGER, M.NORTON,  
Relationship between meal size and frequency and plasma insulin response in man.  
Diabetes 1968, 17, 72-75
- 18 - F. COLLARD, W. BERGER, F. HUBER  
Variations journalières de la tolérance au glucose dans le diabète sénile, traité par le régime seul ou par le régime associé aux antidiabétiques oraux.  
Med. et Hygiène N° 931, p. 1376, 30 sept. 1970



19 - CNRS - PARIS - Journées scientifiques du centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation.

La qualité du pain - 1962. Tomes I et II

20 - F. F. CURRAN

Active transport of amino-acids and sugars.

Archives of Internal Medicine. Vol 129, N°2, Feb 1972

21 - T. DECKERT

Insulin sekretion ved diabetes melitus (Diabetes melitus and secretion of insulin)

Ugeskr. Laeg 133, N°43, 2128 (29 oct. 1971)

22 - T. DECKERT, P. EGE

Variations in plasma glucose in normal subjects and diabetics in the fasting state.

Acta. Med. Scand. 187, N°4, 331-336, Apr 1970

23 - DOLL'ACQUA, SENSI, CAPANI

2nd International Symposium on Experimental chronobiology. Firenze - May 1962.

24 - M. DEROT, G. TCHOBROUTSKY

L'alimentation des diabetiques.

Journées annuelles de Diabetologie de l'Hôtel Dieu 1970. p. 307 -330

25 - M. DEROT

Diabète.

Encyclopedie medico-chirurgicale Flammarion.

26 -

26 - a) J. DESCHAMPS, J. HEILBRONNER, J. CANIVET et al

Les variations spontanées de l'insuline au cours des 24 heures chez des sujets normaux.

Presse Médicale, 77, N°49, 1815-1817, 22 Nov 1969

b) D. ESTRICH et al

Effects of coingestion of fat and protéin upon carbohydrate induced hyperglycemia.

27 - J.H. EXTON, G.A. ROBISON, EW SUTHERLAND

Studies on the rôle of cyclic AMP in the hepatic action of glucagon and catéchamines.

J. BIOL. CHEM, 246, N°20, 6166-6177, 25 oct 1971.

28 - M. FAHLEN, A. ODEN, P. BJÖRNTORP

Sesonal influence on insulin secretion in man

clin. Sci. 41, N°5, 453-458, Nov 1971

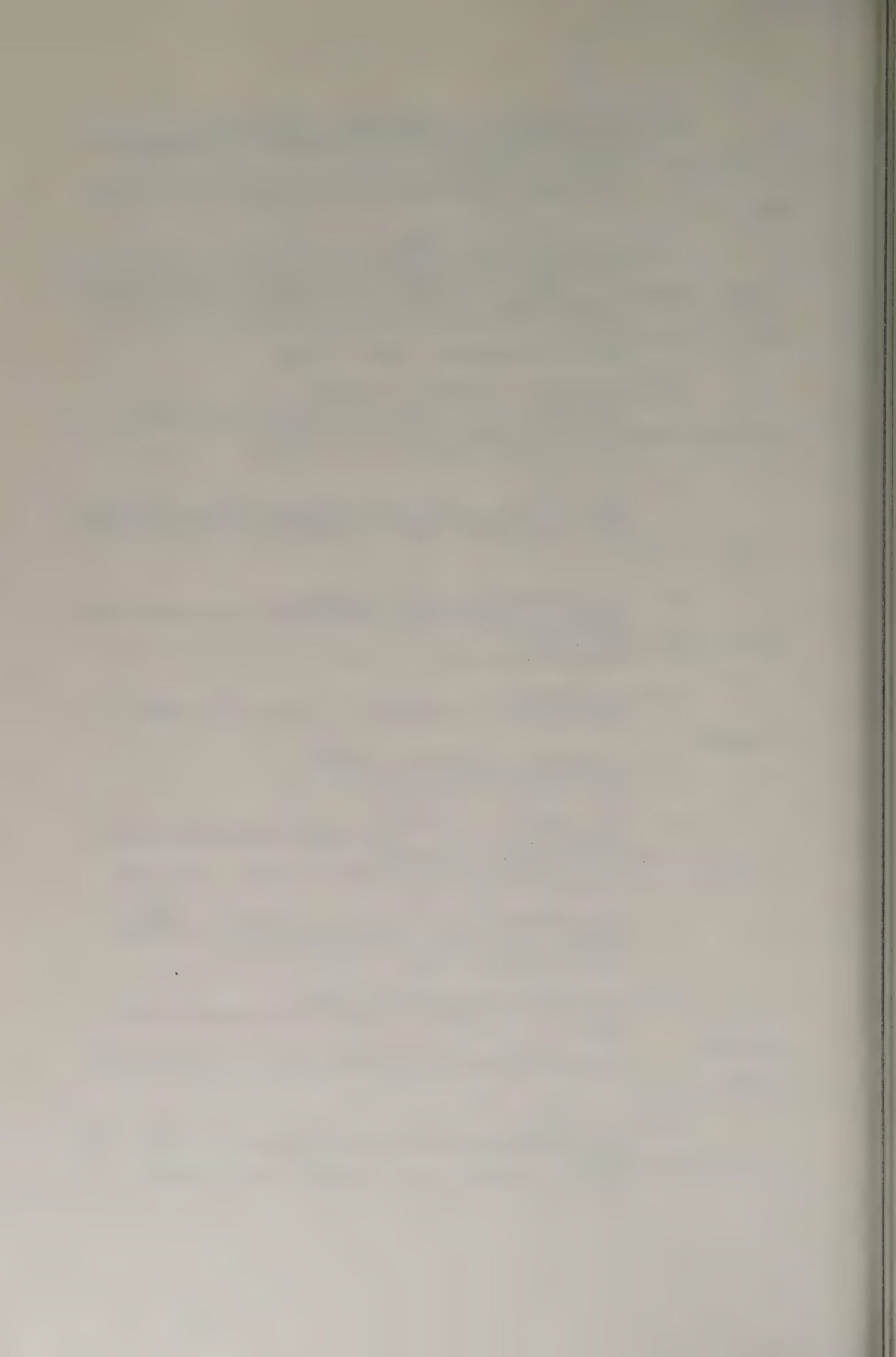
29 - C. FAIMAN, J.A. MOORHAUSE

Diurnal variation in the levels of glucose and related substances in healthy and diabetic subjects during starvation

Clin. Sc. 32, 111, 1967



- 30 - S. FANKHAUSER, C. VORBURGER, A. MONTANDON  
Potassium échangeable et tolerance aux hydrates de carbone dans l'urémie chronique.  
Le Diabete (Le Raincy) 18, N°4, 225-230, Oct. Nov; Dec. 1970
- 31 - V.N. FISKE, S.E. LEEMAN  
Observation on adrenal rhythmicity and associated phenomena in the rat : effect of light on adrenocortical function, maturation of the hypothalamic neurosecretory system in relation to adrenal secretion.  
Ann. N.Y. Acad Sci. 1964, 117, 231
- 32 - N. FREINKEL, M. MAGER, L. VINNICK  
Cyclicity in the interrelationships between plasma insulin and glucose during starvation in young men.  
J. Lab. Clin. Med, 1968, 71, 171-178
- 33 - K.H. GABBAY  
The sorbitol pathway and the complications of diabetes  
The New England Journal of Medicine. Vol 288 19 Apr. 1973, N°16, p.831
- 34 - J.J. GAGLIARDINO, RE. HERNANDEZ  
Circadian variations of the serum glucose and immunoreactive insulin levels  
Endocrinology 88, N°6, 1529-1531, Jun 1971.
- 35 - B. GARNIER  
Contribution expérimentale à l'étude des effets du Sorbitol.  
Vitamine C. Vitamine A. Glucose  
Thèse de Médecine. Paris 1962
- 36 - I.D. GOLDFINE, R. PERLMAN, J. ROTH  
Inhibition of 3'-5' AMP phosphodiesterase in islet cells and other tissues by tolbutamide.  
Nature (London) 234, N°5327, 295-297, 3 Dec 1971
- 37 - R.D. GORDON, L.K. WOLFE, D.P. ISLAND, GW LIDDLE  
A diurnal rhythm in plasma renin activity in man  
J. Clin. Invest. 1966, 45, 1587-1592
- 38 - H. GOUNELLE et M. ASTIER-DUMAS  
Peut-on conseiller des aliments de régime au diabétique.  
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel Dieu 1972. p. 205
- 39 - H. GÖSCHKE  
Modifications du métabolisme pendant le jeûne total.  
Le diabète de jeûne.  
Med. et Hygiène. N°931, 30 Sept. 1970, p.1381



- 40 - GRODSKY, FORSHAM  
Ann. Rev. Physiol. 28, 347, 1966
- 41 - A.P. HANSEN, K. JOHANSEN  
Diurnal pattern of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetes.  
Diabetologia, 1970, 6, 1, 27,
- 42 - Aa. P. HANSEN  
The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise induced serum growth hormone rise in normals and juvenile diabetics.  
J. Clin. Endocr. 33, N°5, 807-812 (Nov 1971)
- 43 - RW. HERKINS, JB. LONGENECKER, HP. SARRET  
Effect of the type and level of dietary fat on gastric emptying time in rats.  
Fed. Proc. 22, 2, 1, P. 376, 1963
- 44 - HAYNER, FRANCIS et al  
Carbohydrate tolerance and diabetes in total community Tecumseh, Mich. Effects of age, sex, and test conditions on one-hour glucose tolerance in adults.
- 45 - B. HELLMAN, C. HELLSTRÖM  
Acta endocrinologica (Copenhagen). 31, 267, 1959.
- 46 - G. HERAUD, M. JOUBERT  
Critères d'équilibration du diabète sucré sulfamido-sensible.  
Gaz. Med. France, tome 79, N° 34, 10 Nov. 1972 6043-6048
- 47 - Y. ICHIKAWA, N. NISHIKAI, M. KAWAGOE et al  
Plasma corticotrophin, cortisol and growth hormone responses to hypoglycemia in the morning and evening.  
J. Clin. Endocr. 34, N°5, 895-298, May 1972
- 48 - R.A. JACKSON, USKA ADVANI, G. PERRY, J. ROGERS, N. PETERS, T.R.E. PILKINGTON  
Dietary diabetes. The influence of a low carbohydrate diet on forearm metabolism in man.  
Diabetes, vol 22, N°3, March 1973, 145-159
- 49 - R.J. JARRETT, I.A. BACKER, H. KEEN, N.W. OAKTEY  
Diurnal variation in oral glucose tolerance, blood sugar and plasma insulin levels, morning, afternoon and evening  
British Med. J. 1, N° 5794, 199-201, 22 Janvier 1972
- 50 - R.J. JARRETT, H. KEEN  
Further observations on the diurnal variation in oral glucose tolerance.  
Brit. Med. J. 4, N°5731, 334-337, 7 Nov 1970



- 51 - R.J. JARRETT, H. KEEN.  
Diurnal variation of oral glucose tolerance : a possible pointer to the evolution of diabetes melitus  
Brit. Med. J. 2, N° 5653, 341-345, 10 May 1969.
- 52 - M. JERSILD (Copenhagen)  
Cycles nycthéméraux et glycémies post prandiales des diabétiques  
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu 1968 p. 305 - 318
- 53 - K. JOHANSEN, Aa P. HANSEN  
Diurnal serum growth hormone levels in poorly and well controled juvenile diabetics  
Diabètes, 20, N°4, 239-245, Apr. 1971
- 54 - K. Johansen, Aa. P. HANSEN  
Hight 24 hr level of serum growth hormone in juvenile diabetics.  
Brit. Med. J; 2, N° 5653, 356-357, 10 May 1969
- 55 - A. KOPF, G. TCHOBROUTSKY.  
Courbe d'hyperglycémie provoquée orale, versus glycémie post prandiale  
Gaz. Med. France, Tome 79, N°12, 24 Mars 1972, 1897 - 1900.
- 56 - A. KOPF, G. TCHOBROUTSKY, E. ESCHWEGE, F. DAUCHY  
Serial post prandial blood glucose levels in 332 subjects, with and without diabetes 7th annual meeting. European association for the study of diabetes.  
Southampton. 15-17 Sept 1971, abstract N°102
- 57 - F. KUNTZMAN, J.M. BROGARD, M. DORNER  
Salidiurétiques et glycorégulation  
Diabète (Le Raincy) 19, N°3, 135-140 Juillet, Août  
Sept. 1971
- 58 - A.E. LAMBERT, J.J. HOET  
Diurnal pattern of plasma insulin concentration in the human  
Diabétologia 2, 69-72, 1965
- 59 - A. LARCAN, M. CALAMAI, A.M. VOIRY, H. LAMBERT  
Potassium et diabète  
Le Diabète (Le Raincy) 18, N°4, 209-219, Oct Nov  
Dec 1970
- 60 - A.M. LAZAROVICI, C. LABRAM, J. DALLÉ, H. IESTRADET.  
Rôle de l'âge pour l'interprétation de l'épreuve d'hyperglycémie orale provoquée  
Presse médicale 1969, 77, 2143



- 61 - J.LEDERER.  
Encyclopédie moderne de l'hygiène alimentaire Tomes II et III.
- 62 - J.C. LEE, G.M. GRODSKY, LL. BENNET, D.F. SMITHKYLE, L. CRAW.  
Ultrastructure of b $\beta$ ta cells during the dynamic response to glucose and tolbutamide in vitro.
- 63 - R.L. LERNER, D. PORTE.  
Epinephrine : selective inhibition of the acute insulin response to glucose.  
J. Clin. Invest. 50,N°11, 2450-2457 (Nov 1971)
- 64 - H. LESTRADET, C.LABRAM, D. ALCALAY  
Diabète du soir : espoir ! Ou l'importance de l'horai-  
re dans l'interprétation d'une courbe d'hyperglycémie provoquée.
- 65 - LINGUETTE, FOSSATI, LEFEBVRE, FOURLINI, DECOULX  
Etude du métabolisme glucidique au cours de 33 cures  
de jeûne total chez 30 obèses.  
Le Diabète 1967, 15, 103-114
- 66 - H. LOEB, E. RASIO, V. CONARD  
Influence de périodes variables de jeûne sur l'assimilation du glucose et l'activité insulinaire du sérum chez l'enfant.  
Rev. Franç. D'Etudes Clin. et Biol. 1966, 11, 867-88
- 67 - A.LOUBATIERES, M.M. MARIANI, J.CHAPAL  
Insulino secretion étudiée sur le pancréas isolé et perfusé du rat. Action des catécholamines et des substances bloquant les récepteurs adrénergiques.  
Diabetologia, Dec 1970, Vol 6, N°6, 533-541
- 68 - J.LUBETZKI, J. DUPREY, A. MOSSÉ, M. DELBEC  
Influence d'une charge orale en potassium sur la courbe d'hyperglycémie orale provoquée chez des sujets présentant une anomalie de la tolérance au glucose.
- 69 - I.MAC DONALD, JN CROSSLEY  
Glucose tolerance during the menstrual cycle  
Diabetes 19, N°6, 450-452, Jun 1970
- 70 - C. MALHERBE, M. DE CASPARO, R. DE HERTCH, J.J. HOET  
Circadian variations of blood sugar and plasma insulin levels in man  
Diabetologia, 5, 397-404, N°6, Dec 1969



- 71 - C. MALHERBE  
Modalités de la réponse insulinémique au glucose  
chez l'homme.  
Diabète (Le Raincy) 18, N°4, 262-269, Oct, Nov,  
Dec 1970
- 72 - MARIANI, LOUBATIERES, SOREL.  
Etude in viro des activateurs ou bloqueurs bêta  
adrénergiques sur l'insulino sécrétion. Différenciation pharma-  
cologique du type de récepteur utilisé.  
Diabète (Le Raincy) 19, N°3, 129-133, Juillet, Août,  
Sept 1971.
- 73 - R. MODIGLIANI et al  
Absorption of glucose, sodium and water by the human  
jejunum studied by intestinal perfusion with a proximal occluding  
balloon and at variable flow rates.  
Gut. 12, 184-193, Mar 1971
- 74 - J. MIROUZE, F. COLLARD  
Analyse comparative des effets antidiabétiques du  
dimethylbiguanide lors des prises alimentaires similaires matinale  
et vespérale  
Le Diabète. Tome 21, N°1, Janv. Fev. Mars. 1973, 5-10
- 75 - a) S. NEMETH, M. VIGAS, L. MACHO, R. STUKOVSKY  
Communication to the 6th Annual meeting of the European  
association for the study of Diabetes. Warsaw 1970
- b) N. W. NOWEL  
Circadian rhythm of glucose tolerance in laboratory  
mice.  
Diabetologia 6, N°5, 488 - 492, Oct 1970
- 76 - a) T. OKA, Y. J. TOPPER  
Hormone dependent accumulation of rough endoplasmic  
reticulum in mouse mammary epithelial cells invitro  
J. Biol. Chem. 246, N°24, 7701-7707, 25 Dec 1971
- b) R. SPAETHE, U.C. BRINCK, J. SABIN, D. WUBBENS, H. OTTO  
Echange des hydrates de carbone d'après le principe  
des équivalents biologiques dans le régime des diabétiques  
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu
- 77 - a) D.C. PARKER, L.G. ROSSMAN  
Human growth hormone release in sleep : non suppression  
by acute hyperglycemia
- b) M. PERLEY, D. KIPNIS  
Insulin secretion and biological effectiveness of endo-  
genous hormone in normal, obese, diabetic and non obese diabetic sub-  
jects.  
Clin. Res. 13, 331, 1965



- 78 - L.J. PHILIPS, L.J. BERRY  
Hormonal control of mouse liver phosphoenolpyruvate  
carboxykinase (PEPCK) rhythm  
AMER. J. Physiol
- 79 - S. J. PILKIS  
Hormonal control of hexokinase activity in animal  
tissue  
Biochem. Biophys. Acta, 215, N°3, 461-476, 22 Sept 1970
- 80 - M. POLONOVSKI  
Biochimie medicale 9ieme edition. Masson edit.
- 81 - D. PORTE, A.L. GRABER, T.KUZUYA, R.H. WILLIAMS  
The effect of epinephrine on immunoreactive levels  
in man.  
J. Clin. Invest., 45, 228, 1966
- 82 - H.J. QUABBE, H. HEGE, S. KUBICHI  
Nocturnal growth hormone secretion : correlation with  
sleeping EEG in adults and pattern in children and adolescents  
with non pituitary dwarfism, overgrowth and obesity.  
Acta endocr. (KBH) 67, N°4, 767-783, Aug 1971
- 83 - KE QUICKEL, J.M. FELDMAN, H.E. LEBOVITZ  
Inhibition of insulin secretion by serotonin and  
dopamine : species variation  
Endocrinology, 89, N°5, 1925-1302, Nov 1971
- 84 - P.J. RANDLE, P.B. GARLAND, C.N. HALES  
The glucose fatty acid cycle. Its rôle in insulin  
sensitivite and the metabolic disturbance of diabetes mellitus.
- 85 - A. REINBERG  
L'homme et les rythmes circadiens  
Les cahiers Sandoz N°8 Nov 1966
- 86 - S. REISER ET AL  
Intestinal transport of amino acids as affected by  
sugars.  
Amer. J. Physiol. 216, 915-924, Apr 1969
- 87 - A. RIBET, J.P. PASCAL, J. FREXINOS  
Presse Medicale. 4, 11 et 18 nov 1972, N°39, 40, 41
- 88 - W.M. RIDDEL ET AL  
Enhancement of glucose absorption by oleic acid  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122, 1204, 70, Aug Sept 1966
- 89 - A.N. RIGAS, A.H. BITTLES, D.R. HADDEN, D.A.D. Montgomery  
Circadian variation of glucose, insulin, and free fatty  
acides during long-term use of oral hypoglycaemic agents in Diabetes  
mellitus  
Brit. Med. J. 1968, 4, 25-28



- 90 - H.J. ROBERTS  
The value of afternoon glucose tolerance testing in the diagnostic, prognosis, and rational treatment of "early chemical diabetes". A five-year experience  
Acta. Diabeto. Lat. 1968, 5 , 532
- 91 - H.J. ROBERTS  
Afternoon glucose tolerance testing : a key to pathogenesis, early diagnosis and prognosis of diabetogenic hyper insulinism  
J. Amer. Geriat. Soc 12, 423-472, 1964
- 92 - D.A. SALTZAM, F.C. RECTOR, J.S. FORDTRAN  
The rôle of intraluminal sodium in glucose absorption  
in vivo  
J. Clin. Invest. 51, N°4, 876-885, Apr 1972
- 93 - S.J. SAUDERS, K.J. ISSELBACHER  
Intestinal absorption of amino acids  
Gastro enterology 50, 586, 1966
- 94 - a) S.G. SCHUTTZ et al  
Stimulation of intestinal sodium absorption by sugars  
Amer. J.Clin. Nutr. 23,437-440, Apr. 1970  
  
b) G.SEMENZA et al  
Studies on intestinal sucrase and sugar transport VII  
Biochim. Biophys. Acta 173, 104-112, 28 Janvier 1969
- 96 - S.SENSI, F.CAPANI, P. CARADONA  
Diabète du soir, espoir !  
Presse Medical 78, N° 48, 1895, 17 Oct 1970
- 97 - S.SENSI, F.CAPANI, P.CARADONA  
7th congress of the International Diabetes Federation- Buenos Aires - Aug 1970
- 98 - M. SERIO, B. TARQUINI, P. CONTINI, A.BUCALOSI, R. TOCCAFONDI  
Plasma cortisol response to insulin and circadian rhythm in diabetic subjects.  
Diabetes 1968, 17, 124
- 99 - G.S. SPATHIS  
Continuous monitoring of blood sugar in brittle diabetics  
Diabetologia 6, N°6, 586-592, Dec 1970
- 100 - G.D. THARP, G.E. FOLK  
Rhythmic, changes in rate of the mammalian heart and heart cells during prolonged isolation  
Comp. Biochem. Physiol. 1965, Vol 14, P 255 to 273



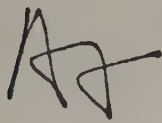
- 101 - a) J. TREMOLIERES  
Manuel élémentaire d'alimentation humaine  
5ème éd. 1968. Tomes I et II
- b) J.E. THOMAS  
Mechanics and regulation of gastric emptying  
Physiol. Rev. 37, 453, 1957
- 102 - TREMOLIERES - ERFMAN  
Influence sur la digestion de la surcharge cel-  
lulosique apportée par le pain bluté à 98 %  
Bull. Acad. Med. 1943, 127, 641-645
- 103 - TREMOLIERES - ERFMAN  
Influence sur la digestion de la surcharge cel-  
lulosique apportée par le pain bluté à 98 %. Action sur les  
fonctions de digestion et d'absorption des glucides  
Bull. Acad. Med. 1944, 128, 44-47
- 105 - W.P. VANDERLAAN, D.C. PARKER, L.G. ROSSMAN et al  
Implications of growth hormone in sleep  
Metabolism 19, N°10, 891-897, OCT. 1970
- 106 - J.D. WARD, R.W.R. BAKER, BARBARA H. DAVIS  
Effect of blood sugar control on the accumulation  
of Sorbitol and fructose in nervous tissues Diabetes. Dec 1972  
Vol 21, N°12, p. 1173
- 107 - WEBER et al  
Fred. Prac 24, 745, 1965
- 108 - R.S. YALOW, S.M. GLICK, J. ROTH, S.A. BERSON  
Plasma insulin and growth hormone levels in obesi-  
ty and diabetes  
Am. N.Y. Acad. Sci. 131, 357-373, 1965
- 110 - Revue du Praticien tome 18, N° 27 b, 25 oct. 1968  
Exploration fonctionnelle de la glycoregulation
- G.J. HILL, J.S. SOELDNER, M.G. HERRERA  
Effect of pancreatectomy on glucose tolerance and  
extra cellular fluid insulin in the dog  
Diabetes 15, 551-556, 1967
- P. KARLSON  
Mechanisms of hormone action  
NATO Advanced Study Institute. Acad Press. New York  
1965
- HECHTER, HALKERSTON  
Ann. Rev. Physiol 27, 133, 1965



"Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".



VU, le Président de Thèse,

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a horizontal line extending to the right.

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université de CAEN,



Imprimerie LIORIT  
82200 MOISSAC

---





